

Update in **Anaesthesia**

Education for anaesthetists worldwide

Учебное пособие

БАЗОВЫЙ КУРС АНЕСТЕЗИОЛОГА

Редактор английского издания: **Bruce McCormick**

Редакторы русского издания: **Э. В. Недашковский, В. В. Кузьков**



Всемирная федерация обществ анестезиологов
World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA)

Всемирная федерация обществ анестезиологов (WFSA)
Северный государственный медицинский университет

БАЗОВЫЙ КУРС АНЕСТЕЗИОЛОГА

Учебное пособие

Архангельск
2010

УДК 616-089.5(075)

ББК 54.5я73

Б17

Рецензенты: Заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития, доктор медицинских наук, профессор **В. А. Корячкин** (г. Санкт-Петербург);

Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития, доктор медицинских наук, профессор **М. И. Неймарк** (г. Барнаул).

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Северного государственного медицинского университета

Б17 **Базовый курс анестезиолога:** учебное пособие, электронный вариант / под ред. Э. В. Недашковского, В. В. Кузькова. — Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2010. — 238 с.
ISBN 978-5-91702-041-9

В учебном пособии, подготовленном под эгидой Всемирной федерации обществ анестезиологов (*World Federation of Societies of Anaesthesiologists, WFSA*), всесторонне рассмотрены вопросы прикладной физиологии, клинической фармакологии и технического обеспечения современной анестезиологии. Наряду с детальной теоретической информацией представлено большое количество клинических примеров и иллюстраций. Имеется список вопросов для оценки полученных знаний.

Пособие предназначено для клинических интернов и ординаторов, а также курсантов факультета повышения квалификации, обучающихся по специальности анестезиология-реаниматология.

УДК 616-089.5(075)

ББК 54.5я73

© World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA), 2008

© Недашковский Э. В., Кузьков В. В., 2010

© Северный государственный медицинский университет, 2010

ISBN 978-5-91702-041-9

Оглавление

	От редакторов русского издания	4
	От редактора английского издания	5
	От представителя WFSA в России	6
	Новости Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA)	7
I	ФИЗИОЛОГИЯ	
1	Введение в физиологию сердечно-сосудистой системы	11
2	Физиология миокарда	17
3	Физиология дыхания	22
4	Физиология транспорта кислорода	29
5	Транспорт углекислого газа	36
6	Мозговой кровоток и внутричерепное давление	41
7	Вегетативная нервная система: основы анатомии и физиологии	48
8	Физиология нейромышечного соединения	53
9	Водные секторы организма, натрий и калий	56
10	Физиология эндокринной системы	65
11	Физиология почек	74
12	Физиология печени	80
13	Физиология боли	83
14	Физиологические изменения, связанные с беременностью	86
II	ФАРМАКОЛОГИЯ	
1	Введение в фармакологию и дозирование препаратов	95
2	Фармакокинетика и анестезия	97
3	Фармакодинамика и физиология рецепторов	102
4	Фармакология вегетативной нервной системы	107
5	Фармакология внутривенных анестетиков	114
6	Фармакология ингаляционных анестетиков	120
7	Фармакология миорелаксантов и ингибиторов холинэстеразы	127
8	Парацетамол: три способа введения	132
9	Фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов	137
10	Фармакология опиоидов	141
11	Фармакология местных анестетиков	149
III	ФИЗИКА И ОБОРУДОВАНИЕ	
1	Газы и пары	155
2	Испарители	161
3	Физика потока	167
4	Дыхательные контуры в анестезиологии	171
5	Единицы системы SI	177
6	Увлажнение дыхательной смеси	178
7	Улавливание и удаление газообразных и летучих анестетиков	181
8	Практическое применение пульсоксиметрии	184
9	Измерение артериального давления	189
10	Биологические сигналы и их измерение	193
11	Анализ респираторных газов	200
12	Электричество и магнетизм	204
13	Тепловой баланс	212
14	Деконтаминация медицинского оборудования	218
15	Пожары и взрывы в операционной	221
IV	ЗАДАНИЯ	
	Тесты для самопроверки	225
	Задания для самостоятельной работы	235
	Guide to Contributors: <i>Update in Anaesthesia</i>	237

От редакторов русского издания

Дорогие коллеги!

Это учебное пособие выпущено в свет под эгидой издательского комитета Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA) и предназначено для начального этапа последипломной подготовки по специальности анестезиология и реаниматология. «*Базовый курс анестезиолога*» соответствует текущим требованиям к учебным пособиям и был задуман как специальное приложение к учебному журналу *Update in Anaesthesia*. Пособие рекомендовано WFSA для всех стран — членов этой ассоциации, к которым относится и Российская Федерация.

Издание, которое вы держите в руках или читаете с монитора своего компьютера, было подготовлено при спонсорской поддержке в форме учебного сборника для анестезиологов. По нашему убеждению, «*Базовый курс анестезиолога*» должен восполнить определенную брешь в начальной подготовке специалистов этого профиля, возникшую в связи с отсутствием краткого, но в то же время всестороннего пособия, нацеленного на базовую подготовку анестезиологов. Издание может представлять интерес как для студентов старших курсов, так и молодых врачей, проходящих интернатуру, ординатуру или первичную специализацию. Это пособие, несомненно, окажется полезным и для опытного анестезиолога-реаниматолога, который в процессе непрерывного медицинского образования пожелает освежить свои знания. Необходимость подобного издания продиктована программой обучения анестезиологов во всем мире, и мы благодарны WFSA и персонально главному редактору английского издания Брюсу Маккормику за поддержку издания на русском языке.

Настоящее издание может рассматриваться как полноценное учебное пособие начального уровня. Оно включает 40 статей, представленных в рамках трех базовых разделов: клинической физиологии, клинической фармакологии и физико-технических основ анестезиологии и реаниматологии. Исключительно важно, что каждая из представленных тем рассмотрена с позиций ее значимости в практической, повседневной работе. Вместе с тем освещенные

темы остаются актуальными, а рекомендации — выполнимыми даже в условиях ограниченного материально-технического оснащения, что все еще не редкость в различных областях нашей страны.

Всестороннее редактирование пособия и адаптация к изданию в России, включая подготовку большого числа иллюстраций и таблиц, потребовали большого труда и времени. Над переводом «*Базового курса*» трудились коллектив переводчиков, которые одновременно являются высококвалифицированными врачами анестезиологами-реаниматологами. Это кандидаты медицинских наук Д. Б. Борисов, Е. Л. Непорада, Д. Н. Уваров, Е. В. Суборов, А. И. Лёнькин, А. А. Смёткин и В. В. Кузьков. Отдельно благодарим А. А. Смёткина за помощь в подготовке иллюстраций и К. М. Гайдуква за участие в составлении списка вопросов и заданий для самопроверки.

Помимо трех представленных базовых разделов в пособие следовало бы также включить вопросы клинической анатомии, биохимии и прочих смежных разделов медицины. Полагаем, этот пробел можно будет восполнить, подготовив второй специальный выпуск пособия.

Вместе с нашими английскими коллегами мы стремимся к улучшению качества журналов и пособий. Обращаем ваше внимание, что английскую и русскую версию журнала можно скачать в свободном доступе в Интернете. Если случилось так, что вам в руки впервые попала печатная версия пособия, вы можете скачать его, равно как и ряд выпусков журнала *Update in Anaesthesia* на русском языке в формате pdf, перейдя по ссылке: <http://nsmu.ru/student/faculty/departament/anesthesiology/journal/index.php>

При возникновении каких-либо вопросов, замечаний или предложений касательно содержания будущих пособий и регулярных номеров журнала просим писать на E-mail адрес технического редактора: vkuzkov@atknnet.ru.

Проф. Э. В. Недашковский,
доцент В. В. Кузьков

Э. В. Недашковский,
д. м. н., профессор,
заведующий кафедрой
анестезиологии и
реаниматологии,
Северный государственный
медицинский университет,
Троицкий проспект, 51,
163000, Архангельск,
E-mail: arsgmu@mail.ru

В. В. Кузьков,
к. м. н., доцент кафедры
анестезиологии и реаниматологии
СГМУ,
E-mail: vkuzkov@atknnet.ru

От редактора английского издания

Специальное издание *Update in Anaesthesia*, представленное вашему вниманию, фокусирует свое внимание исключительно на базовых научных знаниях, необходимых анестезиологу. Часть из представленных тем уже рассматривалась ранее, в предшествующих выпусках журнала. Собирая их вместе на страницах этого пособия, мы подчеркиваем тот факт, что четкое понимание научных принципов является краеугольным камнем безопасной и адекватной анестезиологической деятельности. Например, мы должны быть в состоянии выявить опасность электротравмы или взрыва в операционной, избежать непреднамеренно поверхностной анестезии или опасной передозировки при использовании ингаляционных анестетиков. Вместе с тем анестезиолог должен разбираться в нормальной физиологии, для того чтобы распознать и устранить физиологические нарушения у пациентов, находящихся в критическом состоянии или имеющих тяжелые повреждения. Когда материально-технические условия крайне скудны, возникает очевидная потребность в том, чтобы анестезиолог понимал и при необходимости мог провести хотя бы поверхностное техническое обслуживание своего оборудования. Это имеет особое значение, когда условия для формального инженерного обслуживания отсутствуют или же сервисные организации находятся далеко.

Значение базовых знаний в нашей специальности еще раз подчеркивается фактом включения этого раздела в расписания подготовки анестезиологов во всем мире. Каждый учебный год один-два цикла электронного обучения Королевского колледжа анестезиологов посвящены этим вопросам. Суммарно теме базовых дисциплин посвящено более одной трети из 900 учебных сессий. Это отражено в самой организации экзаменов в колледже — в Великобритании два первичных устных экзамена на звание FRCA ставят своей целью оценку базовой анестезиологической подготовки специалистов и включают до 50% вопросов из области общих научных знаний.

При составлении рекомендуемого списка основных учебных пособий, подходящих для использования анестезиологами в

развивающихся странах, Комитет по международным связям и Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии (AAGBI) обнаружили, что в этих странах отсутствует руководство, осознанно посвященное базовым вопросам, с учетом особенностей труда этих специалистов. Последующее предложение Комитета привело к разработке концепции специального издания, спонсором которого выступили WFSA и учрежденный AAGBI фонд «Анестезия за рубежом» (*Overseas Anaesthesia*).

С учетом наших скромных возможностей, это издание все же не может претендовать на роль полноценного руководства, содержащего весь спектр базовых знаний, необходимых анестезиологу. Где это возможно, мы использовали ранее опубликованные статьи *Update in Anaesthesia*, а также обзоры, представленные в серии «Еженедельный анестезиологический практикум» WFSA (*Anaesthesia Tutorial of the Week*). Каждая из этих статей стала предметом тщательного редактирования, обновления и адаптации, что было необходимо для того, чтобы гарантировать современность данных и их соответствие условиям труда анестезиолога в различных уголках планеты. Кроме того, мы пытались подчеркнуть практические аспекты базовых знаний в повседневной деятельности. Более четверти из сорока представленных на страницах этого издания статей пришлось составлять заново. Установленные приоритеты — рассмотреть как можно больше тем в рамках физиологии, фармакологии и физики — неизбежно привели к исключению прочих дисциплин, включая, например, анатомию и вопросы биохимии, которые представлены крайне поверхностно. Я буду очень рад получить от вас письма с просьбой разобрать в последующих изданиях темы, которые были недостаточно освещены в текущем издании. Мы приложим все усилия для того, чтобы подготовить соответствующий обзор и опубликовать его в одном из последующих выпусков журнала. При возникновении подобных вопросов вы можете связаться со мной по E-mail: Bruce.McCormick@rdefn.nhs.uk.

Я глубоко обязан редакционному совету *Update in Anaesthesia* за проделанную работу, а

Dr. Bruce McCormick
Editor-in-chief
Update in Anaesthesia,
Department of
Anaesthetics
Royal Devon and Exeter
Hospital
Barrack Road, Exeter EX2
5DW, United Kingdom

также редакторам «Еженедельного анестезиологического практикума», в частности, Карлу Гвинатту (*Carl Gwinnett*), который выступил в роли соредатора раздела базовых знаний и внес максимальный личный вклад в появление этого издания. Я также благодарен всему большому коллективу коллег на местах, которые оказали нам посильную помощь в подготовке этого проекта, и Дэйву Уилкинсону (*Dave Wilkinson*) за его неутомимые усилия в подготовке рисунков ко многим из включенных статей.

Наш журнал доступен для бесплатной загрузки как в виде цельного издания, так и отдельных статей с сайта WFSА: www.anaesthesiologists.org. Там же представлены выпуски серии «Еженедельный анестезиологический практикум», которая продолжает

пополнять находящуюся в свободном доступе научную библиотеку для анестезиологов всех стран мира.

Я надеюсь, что это издание окажется полезным и надежным помощником как для обучающихся, так и для квалифицированных анестезиологов. Если вы хотите получать печатную версию последующих изданий журнала на английском языке, пожалуйста, свяжитесь с *Carol Wilson* (E-mail: worldanaesthesia@mac.com). Если вы нуждаетесь в большом числе экземпляров, они могут быть заказаны через TALK (Учебные пособия по низким ценам, веб-сайт: www.talcuk.org).

*Брюс Маккормик (Bruce McCormick),
главный редактор Update in Anaesthesia*

От представителя WFSА в России

М. Ю. Киров,
д. м. н., профессор,
кафедра анестезиологии
и реаниматологии,
Северный государственный
медицинский университет,
Троицкий проспект, 51,
163000, Архангельск,
E-mail:
mikhail_kirov@hotmail.com

Появление нового приложения к журналу Всемирной Федерации обществ анестезиологов «*Update in Anaesthesia*», выпущенного в форме учебного пособия по физиологии, фармакологии и физическим процессам, очень актуально с точки зрения постоянного последипломного образования российских анестезиологов-реаниматологов. Следует отметить, что этот номер может оказаться полезным не только для молодых анестезиологов — интернов и клинических ординаторов, но и для врачей, которые уже достаточно долго работают в нашей специальности, для того, чтобы освежить их знания по базисным вопросам. Кроме того, ряд разделов журнала могут быть использованы и в программе обучения анестезиологии и реаниматологии студентов старших курсов медицинских вузов.

Примечательно, что этот выпуск журнала на русском языке выходит в год 70-летнего юбилея бессменного редактора российского издания «*Update in Anaesthesia*» проф. Эдуарда Владимировича Недашковского, который очень много сделал для развития анестезиологического образования в России и его международной интеграции. От Комитета по образованию WFSА хочется еще раз поздравить Эдуарда Владимировича с юбилеем, поблагодарить его за вклад в образовательный процесс по нашей специальности и пожелать дальнейших творческих успехов, здоровья и удачи во всем.

Проф. М. Ю. Киров,
член комитета по образованию Всемирной
федерации обществ анестезиологов (WFSА)

Новости Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA)

Комитет по безопасности и качеству анестезиологической практики

Цель WFSA состоит в улучшении стандартов анестезии во всем мире. **Комитет по безопасности и качеству** вносит свой посильный вклад в этот процесс за счет осуществления ряда проектов.

Разработка веб-сайта является исключительно важным условием связи с членами WFSA. За регулярное и непрерывное обновление интернет-ресурсов отвечает веб-мастер комитета Наин Чих Ванг (*Nian Chih Hwang*). В частности, им был разработан раздел экстренной информации.

Стандарты. Международные стандарты безопасной анестезии, разработанные независимым проблемным комитетом и одобренные на заседании WFSA в Гааге, были подвергнуты пересмотру в рамках глобального проекта ВОЗ «Безопасная хирургия спасает жизни» (*Save Surgery Saves Lives*). В решении этой задачи я опирался на помощь большого числа коллег, среди которых Иан Уилсон (*Iain Wilson*), Мина Чериан (*Meena Cherian*), Олаитайн Саньянво (*Olaitain Sanyanwo*), Джефф Купер (*Jeff Cooper*) и Джон Айхорн (*John Eichhorn*, член начальной группы проблемного комитета). Пересмотр стандартов был одобрен на заседании Генеральной ассамблеи WFSA, состоявшемся в Кейптауне, при этом с самим документом можно ознакомиться на нашем веб-сайте: www.anaesthesiologists.org. Исполнительный совет WFSA также поддержал стандарт, регламентирующий взаимную совместимость анестезиологического оборудования, что также отражено на страницах Интернет-сайта.

Глобальный проект по пульсоксиметрии (GO) является результатом сотрудничества между WFSA, AAGBI (Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии) и компании *GE Healthcare*. Цель проекта состоит в обеспечении доступными по цене пульсоксиметрами в комплекте с необходимыми образовательными материалами. Проект подразумевает сбор статистических данных и подписание соглашения с местными специалистами и администраторами здравоохранения. В итоге реализация этого проекта должна позволить достичь длительного и устойчивого изменения качества анестезиологической практики. Группа

по реализации проекта GO была учреждена Комитетом по безопасности и качеству анестезии, при этом общим руководителем и представителем WFSA по этому вопросу является Гэвин Томс (*Gavin Thoms*). Дочерние проекты находятся на стадии реализации в Уганде, на Филиппинах, во Вьетнаме и Индии. Цель каждого из них состоит в изыскании собственных средств для финансирования. Со своей стороны *GE Healthcare* безвозмездно предоставила 58 оксиметров, 125 датчиков к ним и обучающие материалы, а также обеспечила значимую организационную поддержку (обеспечение телеконференций, доставка оксиметров, обеспечение сервисного обслуживания и т. д.). Еще раз в рамках реализации представленных проектов эта компания показала себя как прекрасный партнер, и мы признательны ей за непрерывную поддержку наших проектов. Особые слова благодарности хочется произнести в адрес Марка Филиппа и Колина Хьюджеса.

Участвующие в проекте специалисты здравоохранения завершили заполнение отчетов с последующим представлением результатов на Всемирном конгрессе в Кейптауне. Окончательный доклад находится на стадии подготовки и будет представлен в одном из рецензируемых журналов по нашей специальности.

По ряду причин в Кейптауне был организован трехсторонний Комитет, что повлекло за собой возвращение проекта GO в ведение Комитета WFSA по безопасности и качеству. Глобальный проект по пульсоксиметрии остается единственным и наиболее важным аспектом деятельности этого Комитета, при этом посещение и аудит ответственных на местах в Уганде и Вьетнаме преследует цель обучения и придания дальнейшего толчка этому проекту с достижением поставленной цели — значимого изменения анестезиологической практики в этих странах.

ВОЗ, «Безопасная хирургия» и проект по пульсоксиметрии. Вместе с Ианом Уилсоном автор этих строк был вовлечен в работу организации «Безопасная хирургия спасает жизни» (*Safe Surgery Saves Lives*). Мы включились в эту деятельность не в качестве представителей

Alan Merry
Chair,
Safety and Quality of
Practice Committee

WFSA, но вместе с тем были очень довольны, наблюдая разработку универсальной контрольной карты, которая имеет существенное значение в стимулировании командного стиля работы в операционной и подчеркивает важную роль анестезии в безопасности хирургических вмешательств. В текущий момент ВОЗ разрабатывает инициативное предложение по продвижению проекта «Глобальная пульсоксиметрия», при этом следующая фаза проекта будет разворачиваться уже при полномочном участии этой организации.

Виртуальный анестезиологический аппарат является независимым образовательным проектом, осуществляемым под руководством доктора Сема Лампотанга (*Sem Lamprotang*), и поддерживается SQPC. Ссылка на этот проект размещена на нашем сайте.

Руководство по управлению в кризисных ситуациях (Crisis Management Manual). На веб-сайте имеется ссылка, по которой может быть скачано Руководство по управлению в кризисных ситуациях Австралийского фонда безопасности пациентов. Мы благодарны APSF за этот ценный вклад.

Отчеты о происшествиях. Профессор Квирино Пьяцеволи (*Quirino Piacevoli*) отвечает за новый проект, состоящий в раскрытии отчетов о происшествиях специалистам из тех стран, которые на сегодняшний день не имеют доступа к этим документам.

Безопасность препаратов. В течение последующих четырех лет SQPD будет повышать активность комплекса мероприятий, направленных на более четкое и стандартизованное представление информации на этикетках ампулированных препаратов.

Связи с другими организациями. Список последних включает ANZCA, RCoA, *Operation Smile*. Особенно крепки наши взаимоотношения с отдельными обществами — членами WFSA, в частности AAGBI и NZSA.

Пожалуйста, обращайтесь ко мне с любыми комментариями или предложениями, а также если вы можете внести свой посильный вклад в деятельность одного из представленных комитетов.

*Алан Мерри (Alan Merry),
глава комитета WFSA по безопасности и качеству*

Недашковский Эдуард Владимирович
Кузьков Всеволод Владимирович

БАЗОВЫЙ КУРС АНЕСТЕЗИОЛОГА

Электронный вариант

Представлен в авторской редакции

Корректоры:

А. С. Дерябина, С. В. Калинина, Ю. С. Кузнецова, Н. А. Низовцева

SPONSORED BY:

World Federation of Societies of Anaesthesiologists, 21 Portland Place, London, W1B 1PY, United Kingdom.
Tel: (+44) 20 7631 8880. Fax: (+44) 20 7631 8882. E-mail: wfsahg@anaesthesiologists.org

CORRESPONDENCE TO EDITOR:

Dr. B. McCormick, Anaesthetics Department, Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust, Barrack Road, Exeter, EX2 5DW, UK.
E-mail: Bruce.McCormick@rdefn.nhs.uk

DISCLAIMER

World Anaesthesia takes all reasonable care to ensure that the information contained in Update is accurate. We cannot be held responsible for any errors or omissions and take no responsibility for the consequences of error or for any loss or damage which may arise from reliance on information contained.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Всемирная организация обществ анестезиологов (WFSA) и редакторы локальной версии предприняли все возможные предосторожности для соблюдения точности представленных в данном издании сведений. Они не несут ответственности за ошибки, неточности или упущения, которые могут содержаться в текстах, а также ущерб собственности или нарушение здоровья, которые, возможно, явились результатом доверия представленной информации.

ДАННОЕ ИЗДАНИЕ ПОДГОТОВЛЕНО ПРИ ЧАСТИЧНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОБЩЕСТВ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ

РАЗДЕЛ 1

ФИЗИОЛОГИЯ

Введение в физиологию сердечно-сосудистой системы	11
Физиология миокарда	17
Физиология дыхания	22
Физиология транспорта кислорода	29
Транспорт углекислого газа	36
Мозговой кровоток и внутричерепное давление	41
Вегетативная нервная система: основы анатомии и физиологии	48
Физиология нейромышечного соединения	53
Водные секторы организма, натрий и калий	56
Физиология эндокринной системы	65
Физиология почек	74
Физиология печени	80
Физиология боли	83
Физиологические изменения, связанные с беременностью	86

Введение в физиологию сердечно-сосудистой системы

Джеймс Роджерс

E-mail: James.Rogers@nbt.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая система включает в себя сердце и сосуды, образующие круги системного и легочного кровообращения. Сердце перемещает кровь через малый, легочной круг, где при низком давлении осуществляется газообмен, и большой — системный круг, обеспечивающий доставку крови под высоким давлением к органам в соответствии с их метаболическим запросом. Давление крови и объем кровотока контролируются вегетативной нервной системой, которая реагирует как на хирургический стресс, так и на анестетики. Понимание физиологии сердечно-сосудистой системы играет исключительно важную роль для практикующего анестезиолога и является залогом безопасной анестезии.

СЕРДЦЕ

Сердце состоит из четырех камер и разделяется на правую и левую части, каждая из которых включает предсердие и желудочек. Предсердия играют роль резервуара для венозной крови и, обладая собственной насосной функцией, обеспечивают заполнение желудочков. Желудочки за счет своей высокой сократительной способности обеспечивают перемещение крови по системному и легочному кругам кровообращения. Левый желудочек имеет коническую форму и создает давление, значительно превосходящее давление в правом желудочке, поэтому его стенка толще. Четыре клапана обеспечивают однонаправленный ток крови из предсердий в желудочки (трехстворчатый и митральный клапаны) и далее в артерии (клапаны легочного ствола и аорты). Миокард состоит из мышечных клеток, способных к спонтанному сокращению, а также клеток-водителей ритма (пейсмейкеры) и проводящей системы, имеющих специализированную функцию.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА

Сокращение миокарда происходит вследствие изменения заряда на поверхностях клеточных мембран (деполяризация), что сопровождается возникновением потенциала действия. Хотя сокращение может быть

спонтанным, как правило оно происходит в ответ на электрический импульс, возникающий в синоатриальном (CA / SA) узле — скоплении клеток-водителей ритма, расположенном в области впадения верхней полой вены в правое предсердие. Эти клетки способны к спонтанной деполяризации, которая запускает волну сокращения, проходящую через предсердия. После сокращения предсердий импульс задерживается в атриовентрикулярном (AB / AV) узле, расположенном в межпредсердной перегородке со стороны, обращенной к правому предсердию. Отсюда берут начало волокна Гиса-Пуркинье, обеспечивающие быстрое проведение электрического импульса по правой и левой ножкам пучка Гиса, что вызывает практически одновременную деполяризацию обоих желудочков, спустя приблизительно 0,2 секунды после возникновения импульса в синоатриальном узле. Деполяризация мембран кардиомиоцитов приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция, что, в свою очередь, ведет к сокращению за счет временной связи между двумя белками — актином и миозином. Потенциал действия кардиомиоцита длится значительно дольше, чем в случае с клетками скелетной мышцы. В этот период клетка не способна отвечать возбуждением на стимулы (рефрактерный период).

Электрокардиограмма (ЭКГ)

Электрокардиография регистрирует изменения кожных потенциалов, возникающие в ответ на электрические процессы, происходящие в миокарде. Зубец Р характеризует деполяризацию предсердий, комплекс QRS — деполяризацию желудочков, зубец Т — реполяризацию желудочков. Реполяризация — это электрофизиологический процесс восстановления электрического потенциала мембраны, который возвращается от уровня потенциала действия к исходному значению (потенциал покоя). Хотя ЭКГ позволяет оценить частоту и ритм сердечных сокращений, а также может указывать на повреждение миокарда, она не дает информации о сократительной способности сердца. Нормальные комплексы могут

Содержание

В обзоре кратко представлены общие понятия физиологии сердечно-сосудистой системы и ключевые аспекты ее ответа на анестезию. В следующей статье этого раздела будет более подробно рассмотрена физиология миокарда.

James Rogers

Consultant Anaesthetist,
Frenchay Hospital
Bristol BS16 1LE, UK

быть выявлены на ЭКГ даже при отсутствии сердечного выброса — это состояние известно под названием **беспульсовая электрическая активность** (БПЭА, *pulseless electrical activity* — *PEA*, ранее для описания этого состояния использовали термин «электромеханическая диссоциация». — *Прим. редактора*).

СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС

Сердечный выброс (СВ) — это произведение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема (УО):

$$СВ = ЧСС \times УО.$$

Для мужчины весом 70 кг при нормальных значениях ЧСС (≈ 70 уд/мин) и УО (≈ 70 мл) сердечный выброс составляет около 5 л/мин. **Сердечный индекс** — это СВ, отнесенный к площади поверхности тела (в м^2). Этот показатель составляет 2,5–4,0 л/мин/ м^2 .

Частота сердечных сокращений (ЧСС) определяется частотой спонтанной деполяризации клеток синоатриального узла (см. следующую статью) и может меняться в зависимости от активности вегетативной нервной системы. Блуждающий нерв, действуя через мускариновые рецепторы, снижает ЧСС, тогда как симпатические нервные окончания стимулируют бета-адренергические рецепторы и повышают ЧСС.

Ударный объем определяется тремя ключевыми факторами — преднагрузкой, постнагрузкой и сократимостью.

Преднагрузка — это объем желудочка в конце диастолы (или конечно-диастолический объем — КДО). Увеличение преднагрузки ведет к повышению УО. Преднагрузка, главным образом, зависит от возврата венозной крови, на который влияют положение тела, внутригрудное давление, объем циркулирующей крови и тонус венозных сосудов. Отношение между КДО желудочка и ударным объемом известно под названием «закон Старлинга» (*Starling*), который говорит нам, что

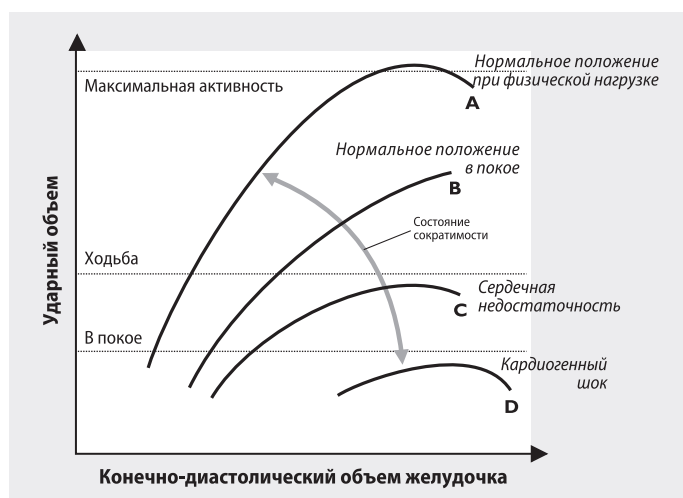


Рисунок 1. Закон Старлинга (*Starling*)

Кривые **А** и **В** отображают повышение сердечного выброса параллельно с ростом конечно-диастолического объема желудочка (преднагрузка) интактного сердца. Обратите внимание, что при неизменном КДО повышение сократимости сопровождается ростом сердечного выброса. При поражении сердца (кривые **С** и **Д**) сердечный выброс низкий и продолжает уменьшаться, если КДО достигает высоких значений, что может случиться при сердечной недостаточности или перегрузке сердца объемом

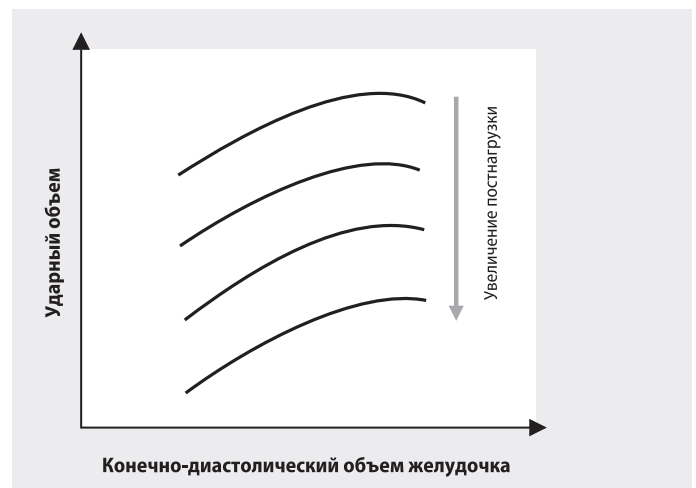


Рисунок 2. Взаимосвязь ударного объема и постнагрузки

Серия кривых демонстрирует влияние увеличивающейся постнагрузки на ударный объем. По мере роста постнагрузки ударный объем сердца уменьшается, тогда как КДО (преднагрузка) остается без изменений

энергия сокращения мышцы пропорциональна исходной длине мышечного волокна, что графически представлено на рисунке 1 в виде серии кривых Старлинга. По мере увеличения КДО и дальнейшего растяжения мышечного волокна отмечается увеличение энергии сокращения и ударного объема до точки перерастяжения, преодолев которую, ударный объем начинает снижаться, как, например, это происходит в случае сердечной недостаточности. При постоянной ЧСС сердечный выброс будет также повышаться или снижаться параллельно ударному объему. Кривые демонстрируют динамику функционирования сердца на различных уровнях сократительной способности — от здорового сердца до условий кардиогенного шока. В последнем случае пораженное сердце не способно обеспечить нормальную перфузию тканей. На рисунке 1 также представлен вариант кривой для повышенного уровня физической нагрузки, требующей соответствующего наращивания СВ.

Постнагрузка — это сопротивление, оказываемое изгнанию крови из желудочков. При интактном аортальном клапане постнагрузка на левый желудочек соответствует сопротивлению потоку крови в большом круге кровообращения, которое описывается как **системное сосудистое сопротивление** (ССС, *systemic vascular resistance* — *SVR*). Сопротивление определяется диаметром артериол и прекапиллярных сфинктеров — чем тоньше сосуд, тем выше сопротивление. Системное сосудистое сопротивление контролируется симпатической нервной системой, которая регулирует тонус гладкой мускулатуры стенок артериол и, соответственно, их диаметр. Сопротивление измеряется в дин/сек/см^{-5} . Серия кривых Старлинга (на различных уровнях постнагрузки), показанная на рисунке 2, демонстрирует снижение УО, происходящее по мере роста постнагрузки. Связь между системным сосудистым сопротивлением и регуляцией артериального давления описана ниже.

Сократимость характеризует способность миокарда сокращаться при постоянной пред- и постнагрузке. Другими словами, это сила («инотропизм») сердечной мышцы. Наиболее значимое влияние на сократимость

оказывает симпатическая нервная система. Стимуляция бета-адренорецепторов норадреналином, высвобождающимся из нервных окончаний, ведет к росту сократимости. Схожий эффект вызывают циркулирующий адреналин, ряд препаратов (эфедрин, дигоксин), а также ионы Ca^{2+} . Ацидоз, ишемия миокарда, бета-блокаторы и антиаритмические препараты снижают сократимость.

Сердечный выброс подстраивается под меняющиеся метаболические потребности организма. Выброс обоих желудочков должен быть идентичным и соответствовать венозному возврату. Поддержание равновесия между СВ и венозным возвратом может быть описано на примере физической нагрузки. Активация метаболизма в задействованной группе мышц ведет к дилатации сосудов, что сопровождается увеличением кровотока и стимулирует венозный возврат — преднагрузку на правый желудочек. Как следствие, больше крови возвращается к левому желудочку и сердечный выброс растет. При физической нагрузке наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы, а также увеличение ЧСС и сердечного выброса, необходимого для обеспечения метаболических потребностей тканей.

РЕГУЛЯЦИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Сердце может сокращаться даже в отсутствие каких-либо нервных или гормональных воздействий. Спонтанный ритм сердца (носящий название «внутренний автоматизм») может быть изменен под воздействием нервных импульсов или циркулирующих веществ, таких как адреналин. Как прочие мышечные клетки, миокардиоциты представляют собой возбудимые клетки, обладая вместе с тем одной уникальной особенностью: каждая отдельно взятая клетка сердца способна спонтанно сокращаться с регулярной частотой. Это объясняется тем, что электрические свойства ее клеточной мембраны периодически меняются — мембрана регулярно «деполяризуется». Деполяризация представляет собой процесс уменьшения абсолютной величины отрицательного заряда клеточной мембраны с последующей его инверсией (смена знака заряда), что сопровождается мышечным сокращением или прохождением нервного импульса. Мышечные волокна различных участков сердца отличаются по частоте спонтанной деполяризации: расположенные в желудочках обладают наименьшей частотой спонтанной деполяризации, а в предсердиях — наибольшей.

Координированное сокращение сердца обеспечивается за счет того, что клетки с наибольшей частотой деполяризации увлекают за собой остальные. В сердце эти клетки, задающие частоту сердечных сокращений, образуют синоатриальный узел — первичный пейсмейкер сердца (от англ. *pace* – скорость, темп, шаг и *make* — задавать. — Прим. редактора), находящийся в правом предсердии. Деполяризация синоатриального узла ведет к распространению волны электрической активности по предсердиям, что влечет за собой их сокращение. Затем электрический сигнал проходит через атриовентрикулярный узел и далее по желудочкам — через волокна Пуркинье, образующие пучок Гиса. Этот процесс

сопровождается сокращением желудочков. Поражение проводящей системы сердца может влиять на процесс распространения возбуждения, что ведет к изменению ЧСС. Например, при поражении атриовентрикулярного узла возникает блок проведения между предсердиями и желудочками. В этом случае желудочки будут сокращаться со своей собственной, присущей им частотой, значительно реже, чем обычно, как правило, 30–50 раз в минуту.

Препараты для анестезии, такие, например, как галотан, могут подавлять частоту деполяризации синоатриального узла, при этом роль первичного пейсмейкера сердца может брать на себя атриовентрикулярный узел. Это нарушение носит название «узловой ритм». Частота автономных сердечных сокращений находится под влиянием вегетативной нервной системы. Симпатическая иннервация основной части миокарда обеспечивается нервными волокнами, покидающими спинной мозг на уровне четырех верхних грудных позвонков (C_1 – C_4). Стимуляция опосредована β_1 -адренорецепторами и обеспечивает как учащение, так и увеличение силы сердечных сокращений.

Блуждающий нерв (*n. vagus*) участвует в иннервации предсердий, при этом его стимуляция влечет за собой снижение ЧСС (брадикардия). Хирургические вмешательства могут сопровождаться стимуляцией блуждающего нерва с развитием выраженной брадикардии. В частности, к этому осложнению могут привести такие манипуляции, как натяжение брыжейки кишки, дилатация анального кольца или растяжение мышц глаза. В нормальных условиях эффект блуждающего нерва (парасимпатическая нервная система) на сердце превалирует. Это становится заметным на примере атлетов, отличающихся относительно низкой ЧСС в покое.

Частота сердечных сокращений зависит от ряда нервных рефлексов. В стенке предсердий и аорты имеются окончания афферентных (идущих к мозгу) нервных волокон, отвечающих на растяжение. В аорте расположены рецепторы высокого давления. При повышении АД они опосредуют рефлекторное замедление сердечного ритма, благодаря чему достигается снижение сердечного выброса и давления. С другой стороны, при снижении давления ЧСС повышается, что, в частности, может наблюдаться на фоне шока. Функционально схожие рецепторные окончания располагаются в предсердиях. При растяжении предсердий, что может наблюдаться на фоне сердечной недостаточности или перегрузки жидкостью, наблюдается рефлекторное повышение ЧСС, что необходимо для того, чтобы сердце справилось с избытком поступающей крови. Внезапное снижение давления в предсердиях ведет к замедлению сердечного ритма. Этот феномен, известный как **рефлекс Бэйнбриджа** (*Bainbridge*), может объяснять выраженную брадикардию, возникающую иногда во время спинальной анестезии. В этой ситуации снижение ЧСС может быть устранено подъемом ног, что ведет к росту венозного возврата. Если этот прием не дает немедленного результата, рекомендуется введение препаратов, увеличивающих ЧСС, например, эфедрина или адреналина.

Циркулирующие вещества также влияют на ЧСС. Концентрация катехоламинов, таких, например, как адреналин, повышается при стрессе, что ведет к увеличению ЧСС. Лекарственные препараты являются еще одной частой причиной, ведущей к изменению ЧСС, в частности, это относится к большинству анестетиков. Галотан оказывает влияние на синоатриальный узел, а также подавляет силу сердечных сокращений. Напротив, изофлюран не вызывает столь значимого эффекта, но вызывает дилатацию периферических сосудов. Развивающееся при этом снижение АД будет сопровождаться рефлекторной тахикардией, что опосредовано описанным выше механизмом. При поступлении в концентрации, превышающей 1 МАК, десфлюран и изофлюран могут повышать симпатическую активность. За счет этого возможно внезапное увеличение ЧСС, чего не случается при использовании севофлюрана. Кетамин также вызывает симпатическую стимуляцию, что сопровождается развитием тахикардии. Все действующие на активность вегетативной нервной системы вещества могут оказывать влияние на ЧСС. Например, повышение концентрации CO₂ в крови ведет к активации симпатического ответа и тахикардии, что может служить важным признаком дыхательной недостаточности.

СИСТЕМНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Сосуды системного кровообращения разделяются на артерии, артериолы, капилляры и вены. Артерии доставляют кровь к органам под высоким давлением. Артериолы — сосуды меньшего калибра с мышечной стенкой, позволяющей регулировать регионарный кровоток в отдельно взятом капиллярном бассейне. Капилляры состоят из одного слоя эндотелиальных клеток. Их тонкие стенки обеспечивают обмен веществами между кровью и тканями. Вены возвращают кровь из капиллярных бассейнов к сердцу. В них располагается 70% всей циркулирующей крови, тогда как в артериальных сосудах находится всего 15% крови. Вены также играют роль резервуара — их тонус имеет важное значение в поддержании адекватного возврата крови к сердцу, например, при кровотечении, когда симпатическая стимуляция вызывает венозную констрикцию.

КРОВОТОК

Отношение между потоком крови и перфузионным (движущим) давлением описывается уравнением Хагена—Пуазейля. По его условиям скорость потока по трубке (Q) определяется следующими факторами:

$$Q \sim \frac{\text{движущее давление} \times \text{радиус}^4}{\text{длина} \times \text{вязкость}}$$

В кровеносных сосудах кровоток не постоянный, а пульсирующий и вязкость варьирует в зависимости от скорости кровотока. Таким образом, приведенная формула не может достоверно описывать этот процесс, но она иллюстрирует важный момент — небольшие изменения в радиусе сосуда приводят к выраженным изменениям скорости кровотока. Как в артериолах, так и в капиллярах изменение скорости кровотока происходит за счет изменения тонуса сосуда, а значит, и его радиуса.

Вязкость — это свойство жидкости оказывать сопротивление потоку. При низкой скорости кровотока эритроциты склеиваются вместе, повышая вязкость, и остаются в центре сосуда. Таким образом, пристеночная кровь (поступающая в ветви магистрального сосуда) характеризуется меньшим значением гематокрита. Этот феномен известен под названием «сепарация плазмы» (*skimming* — англ. «снятие сливок». — Прим. редактора). Вязкость снижается при анемии, что обычно сопровождается повышением кровотока, компенсирующим доставку кислорода к тканям.

РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Скорость кровотока в капиллярах определяется тономусом артериол, на который влияет множество факторов, включая вегетативную регуляцию, циркулирующие гормоны, эндотелий-зависимые факторы и локальную концентрацию метаболитов.

Вегетативная регуляция в основном осуществляется симпатической нервной системой, иннервирующей все сосуды, кроме капилляров. Симпатические волокна берут начало в грудном и поясничном отделах спинного мозга и контролируются вазомоторным центром продолговатого мозга, который имеет четко разграниченные констрикторные и дилатационные зоны. Вазомоторный центр обеспечивает постоянный симпатический тонус, позволяющий поддерживать сосуды в слегка тонизированном состоянии. Несмотря на присутствие фоновой симпатической активности, стимуляция центра неоднородно воздействует на различные сосудистые бассейны (рисунок 3), приводя к перераспределению крови от кожи, мышц и кишечника к мозгу, сердцу и почкам. Симпатический тонус повышается при гиповолемии, например, во время тяжелого кровотечения, что

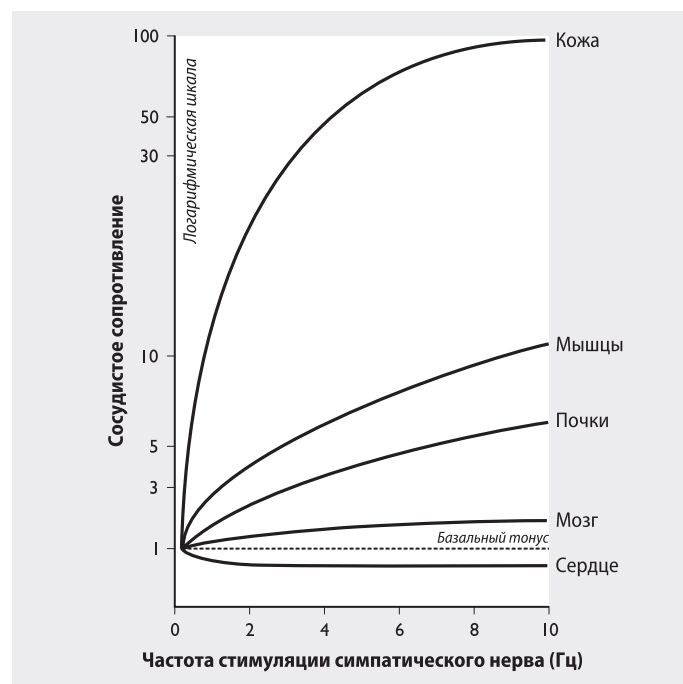


Рисунок 3. Влияние стимуляции симпатической нервной системы на локальное сосудистое сопротивление

При одинаковом уровне симпатической стимуляции сопротивление будет выше в коже (на фоне поддержания кровотока в почках)

направлено на поддержание кровотока в жизненно важных органах. Основным эффектом симпатической нервной системы — вазоконстрикция, реализуется через альфа-адренорецепторы. Вместе с тем она также оказывает и вазодилатирующий эффект посредством стимуляции β -адренорецепторов и холинэргических рецепторов, но этот эффект ограничен сосудистым руслом скелетных мышц. Повышение мышечного кровотока — важный компонент реакции стресса («нападение или бегство») в ожидании физической нагрузки.

Циркулирующие гормоны, такие как адреналин и ангиотензин-II, являются мощными вазоконстрикторами, но они, скорее всего, не оказывают значимого влияния на сердечно-сосудистую систему в стрессовой ситуации. Напротив, эндотелий-зависимые факторы играют важную роль в регуляции регионарного кровотока. Эти вещества либо напрямую секретируются эндотелием сосудов, либо видоизменяются в нем. Например, простагландин и оксид азота (NO) являются мощными вазодилататорами.

Кроме того, накопление в процессе метаболизма CO_2 , ионов K^+ и H^+ , аденозина и лактата вызывает вазодилатацию. Эта реакция является важным звеном механизма *ауторегуляции*, процесса, когда кровоток регулируется на местном уровне для поддержания постоянной перфузии тканей в широких границах перфузионного давления. В частности, ауторегуляция является важной особенностью мозгового и почечного кровотока.

РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Системное артериальное давление тщательно контролируется для поддержания постоянной перфузии тканей. Принимая во внимание пульсирующий характер кровотока, среднее артериальное давление (АД_{СРЕД}) наилучшим образом характеризует перфузионное давление органного кровотока. Приблизительное значение АД_{СРЕД} может быть рассчитано следующим образом:

$$\text{АД}_{\text{СРЕД}} = \text{АД}_{\text{ДИАСТ.}} + \text{АД}_{\text{ПУЛЬС.}} / 3,$$

где АД_{СРЕД} — среднее артериальное давление; АД_{ДИАСТ.} — диастолическое давление; АД_{ПУЛЬС.} — пульсовое давление (разность между систолическим и диастолическим АД).

Среднее АД является производным от сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления (общего периферического сопротивления сосудов) и может рассматриваться по аналогии с законом Ома ($V = I \times R$):

$$\text{АД}_{\text{СРЕД}} \sim \text{СВ} \times \text{ССС},$$

где АД_{СРЕД} — среднее артериальное давление; СВ — сердечный выброс; ССС — системное сосудистое сопротивление.

Снижение СВ, например, при уменьшении венозного возврата на фоне гиповолемии, будет сопровождаться уменьшением среднего АД. Значение АД может поддерживаться на фоне компенсаторного роста ССС за счет вазоконстрикции артериол. Эта реакция опосредована барорецепторами — специализированными рецепторами давления, расположенными в каротидном синусе и дуге аорты, связанными с вазомоторным центром ствола мозга. Снижение давления ведет к ослаблению стимуляции барорецепторов и уменьшает интенсивность

сигналов, поступающих к вазомоторному центру. В свою очередь, это ведет к повышению симпатического тонуса, вазоконстрикции, повышению ЧСС и сократимости (положительные хронотропный и инотропный эффекты), а также к секреции адреналина.

Напротив, повышение артериального давления стимулирует барорецепторы, приводя к усилению парасимпатической стимуляции сердца ветвями блуждающего нерва, что вызывает замедление ЧСС и снижение сократимости. Симпатический тонус также снижается, что влечет за собой дилатацию периферических сосудов.

Барорецепторы обеспечивают быструю регуляцию артериального давления. При продолжительной гипотензии в регуляцию включаются дополнительные механизмы — усиление секреции ангиотензина-II и альдостерона в почках и надпочечниках, способствующее задержке в организме натрия и воды.

Продемонстрировать барорецепторный рефлекс в действии позволяет прием **Вальсальвы**. Попытка пациента выдохнуть с усилием при закрытой гортани (или через тонкую трубку) ведет к росту внутригрудного давления, что будет сопровождаться снижением венозного возврата, сердечного выброса и артериального давления. В ответ на уменьшение мощности сигналов, поступающих от барорецепторов, вазомоторный центр вызывает периферическую вазоконстрикцию и повышение частоты сердечных сокращений. Описанная реакция обеспечивает физиологическую адаптационную реакцию, направленную на поддержание систолического АД. Вместе с тем в ответ на вазоконстрикцию пульсовое давление снижается.

РЕАКЦИЯ ГЕМОДИНАМИКИ НА АНЕСТЕЗИЮ

Все анестетики оказывают прямое подавляющее действие на миокард. Помимо снижения сократительной способности миокарда, многие из них также угнетают симпатическую стимуляцию сердечно-сосудистой системы. Как результат, наблюдается снижение сердечного выброса на фоне вазодилатации, что сопровождается гипотензией. Значимое снижение артериального давления ставит под удар перфузию жизненно важных органов, особенно во время индукции анестезии на фоне гиповолемии.

С другой стороны, такие препараты, как кетамин и эфир, повышают симпатический тонус, что может компенсировать АД. В этом случае сердечный выброс и АД будут поддерживаться, несмотря на прямое кардиодепрессивное действие этих препаратов. Ингаляционные анестетики снижают активность синоатриального узла. Это может привести к возникновению узловых ритмов, когда роль водителя ритма выполняет атриовентрикулярный узел (характеризуется отсутствием зубцов Р на ЭКГ). Местные анестетики замедляют проведение импульса в сердце. Этот эффект может использоваться в терапевтических целях, например, при лечении желудочковых аритмий лидокаином. Однако высокие дозы местных анестетиков могут вызвать остановку сердца, в связи с чем важно избегать случайного внутривенного введения препаратов этой группы (бупивакаин!).

Таблица 1. Ключевые факторы, определяющие доставку и потребление кислорода миокардом

Доставка кислорода к миокарду	Потребление кислорода миокардом
<ul style="list-style-type: none">• Частота сердечных сокращений• Время диастолы• Коронарное перфузионное давление• Диастолическое давление в аорте• Конечно-диастолический объем• Содержание O₂ в артериальной крови (SaO₂, PaO₂, гемоглобин)• Диаметр коронарной артерии	<ul style="list-style-type: none">• ЧСС• Напряжение стенки желудочка• Преднагрузка• Постнагрузка• Сократимость

Принудительная ИВЛ релаксированного пациента оказывает разностороннее влияние на гемодинамику. Во-первых, ИВЛ повышает внутригрудное давление, что снижает венозный возврат, преднагрузку и СВ. Во-вторых, изменения парциального давления CO₂ на фоне подбора параметров ИВЛ также вызывают реакцию сердечно-сосудистой системы. Снижение PaCO₂, что нередко наблюдается на фоне ИВЛ, напрямую вызывает вазоконстрикцию периферических сосудов, что, в свою очередь, сопровождается ростом системного сосудистого сопротивления и постнагрузки, и за счет этого может снижать сердечный выброс. Кроме того, снижение PaCO₂ вызывает вазоконстрикцию сосудов мозга и снижает мозговой кровоток. Повышение PaCO₂ обычно наблюдается при анестезии у пациентов с сохраненным спонтанным дыханием и вызывает вазодилатацию, что сопровождается увеличением СВ. Использование на этом фоне ингаляционных анестетиков сопровождается повышенным риском аритмий.

Спинальная и/или эпидуральная анестезия наряду с чувствительными и двигательными нервными волокнами вызывает блокаду симпатических проводящих путей. Блокада симпатических нервов, идущих к нижним конечностям, ведет к дилатации артериол и венул и может сопровождаться значимой гипотензией. Иннервирующие сердце симпатические нервные волокна берут начало в верхнегрудных отделах спинного мозга, которые могут быть заблокированы, что растормаживает влияние блуждающего нерва на сердце. В подобной ситуации компенсаторное повышение ЧСС становится невозможным и нередко служит причиной дальнейшего усугубления гипотензии.

Во время проведения вмешательства и анестезии у пациентов с ИБС важно не усугубить ишемию миокарда. При выборе схемы обезболивания принципиальным является превышение доставки кислорода над его потреблением миокардом. Этот баланс зависит от ряда факторов, представленных в таблице 1.

А. М. Кэмпбелл, Дж. А. Халф

E-mail: Bruce.McCormick@rdeft.nhs.uk

ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЦА

Потенциалы действия (ПД) — это последовательные изменения трансмембранного потенциала, возникающие вследствие активности ионных каналов. В свою очередь активация ионных каналов ведет к распространению электрического импульса по возбудимым клеткам. Сердце имеет многоклеточную структуру, однако ведет себя как синцитий, поскольку отдельно взятые мышечные клетки связаны со своими соседями посредством щелевидных соединений, обеспечивающих пути, по которым проведение потенциала действия между клетками облегчается.

Потенциал действия клеток миокардиоцитов (≈ 250 мс) значительно длительнее, чем ПД клеток нервной или скелетной мышечной тканей (1–3 мс). Это обусловлено продолжительной фазой плато, связанной с поступлением в клетку ионов кальция (инфлюкс). Выделяют два типа ПД сердца: быстрый ответ, наблюдаемый в сердечной мускулатуре и волокнах Пуркинью (рисунок 1), и медленный ответ, который характерен для клеток-проводителей ритма, таких как синоатриальный и атриовентрикулярный узлы (рисунок 2).

Быстрый ответ (рисунок 1)

Потенциал покоя клеток миокарда и волокон Пуркинью составляет приблизительно -90 мВ (внутренняя сторона клетки имеет отрицательный заряд по отношению к внешней).

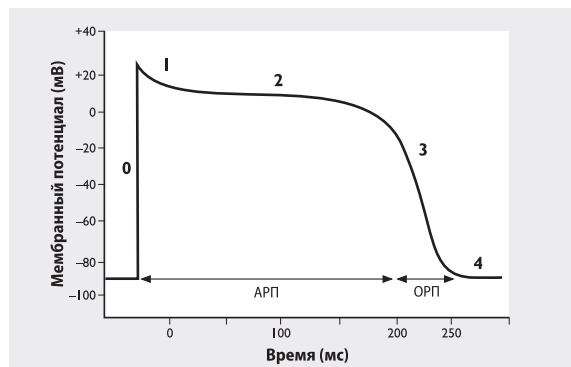


Рисунок 1. Потенциал действия — быстрый ответ (волокна Пуркинью)

АРП — абсолютный рефрактерный период; ОРП — относительный рефрактерный период

Потенциал действия возникает, когда заряд мембраны в процессе деполяризации повышается до порогового значения, составляющего около -65 мВ. Начальная деполяризация запускается при передаче импульса от смежной (прилежащей) клетки через щелевидные соединения.

Фаза 0 — быстрая деполяризация

Направленный внутрь ток ионов, вызванный открытием быстрых натриевых каналов, становится достаточно большим, чтобы преодолеть направленный вовне поток через калиевые каналы, что ведет к очень быстрому началу деполяризации. Транзиторные (Т-тип) кальциевые каналы открываются при отрицательном мембранном потенциале от -70 мВ до -40 мВ, что вызывает ток ионов кальция из клетки.

Фаза 1 — ранняя неполная реполяризация

Происходит вследствие инактивации быстрых натриевых каналов и тока ионов калия внутрь клетки.

Фаза 2 — фаза плато

Это период медленного снижения потенциала, возникающего в основном за счет поступления ионов кальция внутрь клетки через медленные (L-тип) кальциевые каналы. Для них характерна медленная активация при повышении мембранного потенциала выше -35 мВ. В противовес этому процессу происходит вход ионов K^+ через разнородные калиевые каналы. Вход кальция в клетку во время фазы плато имеет критическое значение для осуществления сокращения. Блокаторы кальциевых каналов L-типа (например, верапамил) снижают силу сердечного сокращения. Во время этой фазы также происходит медленное закрытие/инактивация некоторых натриевых каналов. Продолжается снижение ионного потока, направленного наружу.

Фаза 3 — быстрая реполяризация

Ток ионов кальция внутрь клетки снижается. С нарастанием скорости реполяризации ток калия наружу начинает преобладать.

Содержание

В этой статье, посвященной теме физиологии сердечно-сосудистой системы, более детально рассмотрена электрофизиология сердечной деятельности, потенциалы действия узлов-проводителей ритма и клеток Пуркинью, механика сердечного цикла и регуляция коронарного кровотока.

A. M. Campbell
Clinical Fellow in
Cardiothoracic
Anaesthesia,
The Heart Hospital,
University College
Hospitals
London W1G 8PH, UK

J. A. Hulf
Consultant Cardiothoracic
Anaesthetist,
The Heart Hospital,
University College
Hospitals
London W1G 8PH, UK

Фаза 4 — электрическая диастола

Происходит восстановление мембранного потенциала покоя.

Медленный ответ (рисунок 2)

Характерен для клеток пейсмекеров (синоатриальный и атриовентрикулярный узлы), которые деполяризируются спонтанно или, как в этом случае говорят, обладают автоматизмом. Фазы 1 и 2 отсутствуют. Нет плато деполяризации (фаза 3).

Фаза 4 — препотенциал или потенциал пейсмекера

Во время этой фазы плато деполяризации не наблюдается, при этом клетки имеют нестабильный потенциал покоя, значение которого в процессе деполяризации постепенно повышается от -60 мВ до порогового значения в -40 мВ. Это происходит в результате медленного продолжительного тока ионов натрия внутрь клетки и снижения тока ионов калия наружу. Ток ионов кальция через открытые транзиторные (Т-тип) кальциевые каналы дополняет потенциал пейсмекера.

Фаза 0 — деполяризация

Когда мембранный потенциал достигает порогового значения, происходит открытие кальциевых каналов L-типа, что запускает ток ионов кальция внутрь клетки с генерацией ПД.

Фаза 3 — реполяризация

Обусловлена выходом ионов K^+ из клетки.

Норадреналин и адреналин (посредством β_1 -рецепторов) ускоряют фазу 4 за счет увеличения тока кальция внутрь клетки, повышая в результате этого ЧСС. Ток ионов кальция внутрь клетки также повышает силу сокращения. Ацетилхолин (АХ), воздействуя на M_2 -рецепторы, делает фазу 4 более пологой, поскольку усиливает ток калия из клетки и вызывает гиперполяризацию (повышение отрицательного заряда внутренней стороны мембраны). Это делает проводимые ткани менее возбудимыми, что ведет к увеличению периода времени, необходимого для спонтанного достижения порогового значения потенциала. Как результат, происходит снижение ЧСС. Собственная частота СА узла составляет около 100 импульсов в минуту, но влияние блуждающего нерва снижает ЧСС до значения около 70 импульсов в минуту.

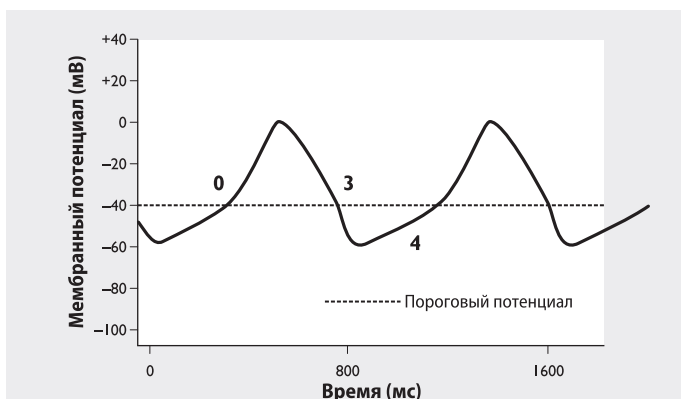


Рисунок 2. Потенциал действия — медленный ответ (синоатриальный узел)

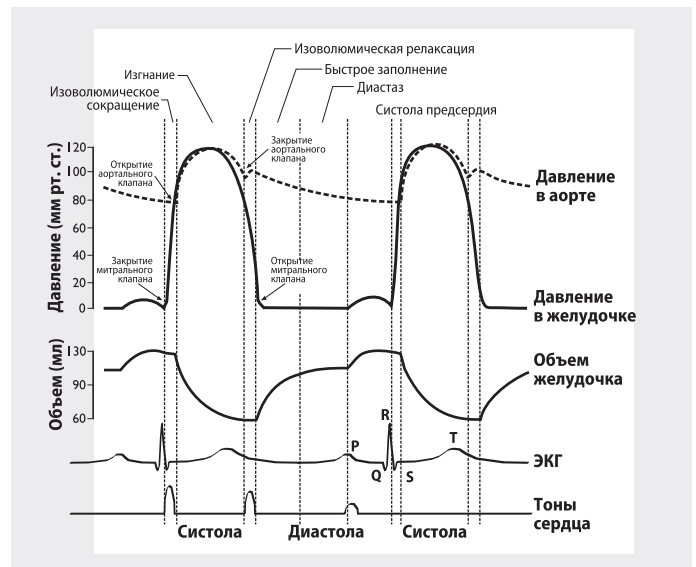


Рисунок 3. События сердечного цикла
Из: Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 8th edition
© 1991. С разрешения Elsevier

Рефрактерные периоды

Во время абсолютного рефрактерного периода (АРП) (рисунок 1) клетка полностью невосприимчива к возбуждению. Во время следующего за ним относительного рефрактерного периода (ОРП) возбудимость постепенно восстанавливается. Во время ОРП лишь сверхмаксимальный стимул может вызвать потенциал действия. Этот ПД, тем не менее, отличается меньшей скоростью деполяризации, сниженной амплитудой и укороченной продолжительностью по сравнению с естественным ПД. Как результат, сокращение, вызванное во время ОРП, окажется слабее. Мышечное растяжение достигает пикового значения непосредственно перед окончанием АРП. К завершению ОРП мышечное волокно уже наполовину расслаблено. Длительный рефрактерный период защищает желудочки от слишком быстрого повторного возбуждения, которое могло бы нарушить их способность к расслаблению, необходимому для адекватного наполнения. В отличие от скелетной мускулатуры, два сокращения не способны суммироваться; также не может развиваться наложенное тетаническое сокращение.

СЕРДЕЧНЫЙ ЦИКЛ

Сердечный цикл характеризует отношение между электрической, механической (давление и объем) и клапанной составляющими деятельности сердца в течение одного полного сердечного сокращения (рисунок 3).

Изоволюмическое сокращение желудочков (ранняя систола)

Потенциал действия проходит через атриовентрикулярный узел, вниз по пучку Гиса, через оба желудочка и вызывает их деполяризацию. На ЭКГ этому процессу соответствует комплекс QRS. Сокращение желудочков сопровождается резким подъемом давления и, как только давление в желудочках превысит давление в предсердиях, закрытием клапанов (первый тон сердца). Этот механизм препятствует обратному току крови в предсердия. Давление в желудочках значительно повышается, без

изменения их объема. На этой начальной фазе сокращения желудочков давление в них меньше, чем в легочной артерии и аорте, поэтому клапаны изгнания закрыты, а объем желудочков не изменяется. Возрастающее давление вызывает выпячивание створок трикуспидального клапана в сторону правого предсердия, что сопровождается появлением волны 'с' на кривой центрального венозного давления (ЦВД).

Изгнание (систола)

Когда давление в желудочке превысит давление в аорте, открывается полулунный аортальный клапан. Приблизительно $\frac{2}{3}$ крови, находящейся в желудочке, изгоняется в артерии. Сначала скорость кровотока изгнания очень высока (**фаза быстрого изгнания**), однако со временем она уменьшается (**фаза медленного изгнания**).

Ударный объем (УО) — объем крови, изгоняемой желудочком за одно сокращение, а фракция изгнания (ФИ) может быть рассчитана как отношение УО к конечно-диастолическому объему (КДО). Артериальное давление достигает высшей точки (систолическое АД, АД_{сист.}). В течение последних $\frac{2}{3}$ периода систолы, перед тем как митральный и трехстворчатый клапан вновь откроются, происходит повышение давления в предсердиях в результате поступления крови из вен. Этот процесс отражен волной 'v' на кривой ЦВД. Активное сокращение прекращается во время второй половины фазы изгнания. В это время происходит реполяризация мышцы предсердия, что соответствует появлению на ЭКГ зубца Т. Давление в желудочке во время фазы медленного изгнания несколько меньше давления в артериях, но кровь продолжает поступать из желудочка по инерции

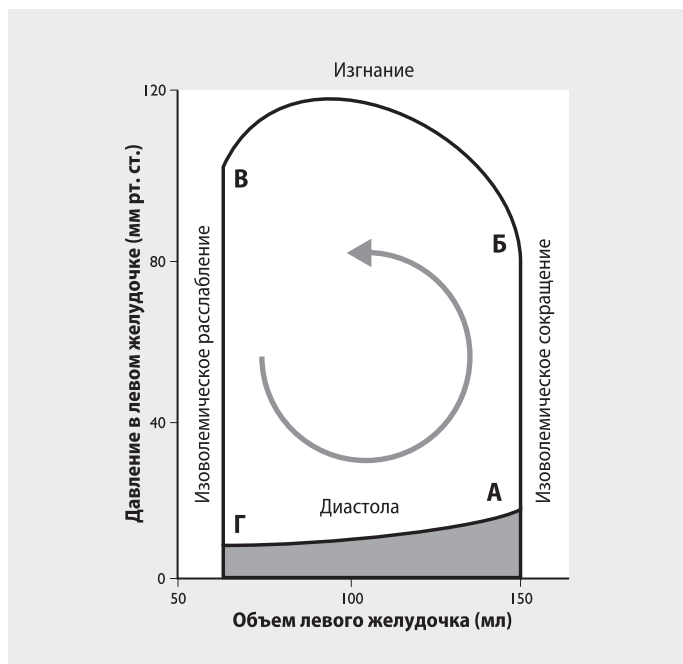


Рисунок 4. Петля давление–объем показывает изменения объема и давления в левом желудочке при его однократном сокращении (у здорового взрослого человека в покое)

Из: Smith JJ, Kampine JP et al. *Circulatory Physiology — The Essentials* 3rd edition. С разрешения Lippincott, Williams & Wilkins

(**протодиастола**). В конечном счете, поток быстро меняет свое направление, вызывая закрытие клапанов изгнания и небольшое повышение аортального давления, что сопровождается появлением **дикротической вырезки** на кривой АД.

Изоволемическое расслабление (ранняя диастола)

Желудочки расслабляются, давление в них падает ниже АД, что приводит к закрытию полулунных клапанов (второй тон сердца). Давление в желудочках падает при неизменном их объеме. Когда давление в желудочках снижается ниже значения давления в соответствующих предсердиях, атриовентрикулярные клапаны открываются и цикл начинается снова.

Пассивное наполнение (ранняя диастола)

Предсердия и желудочки расслаблены, и давление в желудочках близко к нулю. Атриовентрикулярные клапаны открыты, полулунные клапаны закрыты. Кровь течет из крупных вен в предсердия и желудочки (из области высокого давления в область низкого). Около 80% наполнения желудочков происходит во время этой фазы, в которой можно выделить начальную **фазу быстрого наполнения**, и следующую за ней **фазу медленного наполнения (диастаз)**.

Сокращение предсердий (поздняя диастола)

Волна деполяризации, начинаясь в синоатриальном узле, распространяется на оба предсердия и достигает атриовентрикулярного узла. Этому соответствует появление на ЭКГ зубца Р. Предсердия сокращаются с ростом давления в них, что сопровождается появлением волны 'a' на кривой ЦВД. Кровь продолжает поступать в желудочки, давление в них слегка повышается. Вклад предсердий в наполнение желудочков возрастает, когда увеличивается ЧСС и укорачивается диастола, что урезает время, отведенное для пассивного наполнения. Конечно-диастолический объем желудочка (КДО) — это объем крови в желудочке в конце диастолы. На этом этапе цикла артериальное давление достигает своего минимального значения.

Провал 'x' на кривой ЦВД является следствием расслабления предсердий и нисходящего смещения трикуспидального клапана во время систолы правого желудочка. Провал 'y' возникает на фоне поступления крови из предсердия через открытый трикуспидальный клапан в желудочек.

ПЕТЛЯ ДАВЛЕНИЕ–ОБЪЕМ

Эта петля графически описывает механизм сердечного цикла. Если смотреть против часовой стрелки: (А) конец диастолы, (Б) открытие аортального клапана, (В) закрытие аортального клапана; (Г) открытие митрального клапана (рисунок 4).

Конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) представлены точками А и В соответственно. Площадь под петлей представляет собой ударную работу (работа ~ давление × объем). Кривая давление–объем изначально, в диастолу, более плоская, отражая тот факт, что значимое повышение объема может происходить без значимого изменения



Рисунок 5. Влияние сократимости и податливости желудочка, а также факторов, меняющих наполнение и изгнание, на кривую давление–объем

Aaronson PI, Ward PT. The Cardiovascular system at a glance, 1st edition. С разрешения Blackwell Publishing Ltd.

давления. Однако растяжимость желудочков снижается по мере наполнения, что отражено крутым ростом диастолической кривой при большом объеме желудочка.

РЕГУЛЯЦИЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сердце кровоснабжается из правой и левой коронарных артерий. Они раздельно отходят от синуса аорты в месте ее отхождения от сердца, между правой и левой створками аортального клапана. Далее артерии, ветвясь, идут по поверхности сердца и отдают ветви в направлении эндокарда (внутренний слой сердца). Венозный отток главным образом происходит через коронарный синус — в правое предсердие и переднюю вену сердца. И синус, и вена открываются в правое предсердие. Некоторое количество крови поступает прямо в камеры сердца через Тебезиевы вены и мелкие венулы. Венозная кровь, поступая в левые отделы сердца, смешивается с артериальной и дает небольшое уменьшение содержания кислорода в артериальной крови.

Правая коронарная артерия (ПКА) идет прямо между легочным стволом и правым предсердием к атриовентрикулярной борозде. Когда она спускается по нижнему краю сердца, она делится на заднюю нисходящую (межжелудочковую) и правую краевую ветви. **Левая коронарная артерия (ЛКА)** идет за легочным стволом и кпереди между ним и левым предсердием. Она делится на огибающую, левую краевую и переднюю ветви, анастомозирующие между правой и левой нисходящими ветвями. Следует отметить, что при окклюзии одной стороны коронарного кровообращения перфузия сердца не может поддерживаться на должном уровне.

Левая коронарная артерия кровоснабжает преимущественно левый желудочек, перегородку и левое предсердие. Правая коронарная артерия кровоснабжает преимущественно правый желудочек и правое предсердие, синоатриальный узел (в 60%) и AV-узел (в 80%). Тип кровоснабжения сердца определяется артерией,

образующей заднюю нисходящую ветвь и кровоснабжающую заднюю нижнюю стенку левого желудочка и AV-узел. **Правый тип (ПКА)** кровоснабжения встречается у 70% людей. **Левый тип (ЛКА)** кровоснабжения — у 20% людей, а тип, при котором обе артерии играют равнозначную роль, — у 10%.

В покое сердце потребляет около 5% СВ. Коронарный кровоток составляет 250 мл/мин. Экстракция кислорода миокардом очень высока (65%) по сравнению с другими тканями (35%). Вместе с тем миокард не может компенсировать снижение кровотока путем увеличения экстракции кислорода из гемоглобина. Любое увеличение потребности миокарда в кислороде должно сопровождаться повышением кровотока в коронарных артериях. На коронарный кровоток оказывают влияние три группы факторов: **механические** (в основном наружная компрессия и перфузионное давление), **метаболические** и **нейрогенные**.

Компрессия коронарных артерий и кровотоков

Уникальность коронарного кровотока по ЛКА состоит в том, что он прерывается во время систолы (механическая компрессия сосудов сокращающимся миокардом). Ток крови по коронарным артериям происходит главным образом во время диастолы, когда сердечная мышца расслаблена и не сжимает сосуды. Кровоток в ПКА, напротив, выше во время систолы. Это связано с тем, что прирост движущего давления в аорте (с 80 до 120 мм рт. ст.) превышает противостоящий ему градиент давлений в правом желудочке (с 0 до 25 мм рт. ст.).

Поскольку около 80% общего коронарного кровотока приходится на диастолу, диастолическое АД в аорте является первичной детерминантой коронарного кровотока. Коронарное перфузионное давление (КПД) представляет собой разность диастолического АД (в аорте) и конечно-диастолического давления в левом желудочке (КПД = АД_{диаст.} – КДДЛЖ). Увеличение ЧСС, сокращающее продолжительность диастолы, вероятно, в большей степени повысит потребление кислорода, чем подъем АД, который компенсирует повышенную потребность в кислороде за счет увеличения коронарного кровотока. Миокард способен с высокой точностью регулировать собственный кровоток (ауторегуляция) в диапазоне перфузионного давления 50–150 мм рт. ст. При выходе за пределы этого диапазона коронарный

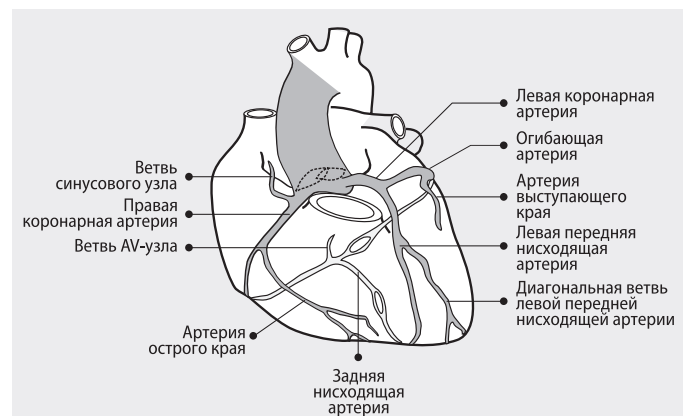


Рисунок 6. Анатомия коронарных артерий

кровоток становится все более зависимым от давления (потеря ауторегуляции). Феномен ауторегуляции обусловлен взаимодействием миогенного и метаболического механизмов.

Метаболические факторы

Тесная связь между коронарным кровотоком и потреблением кислорода миокардом указывает на то, что один или несколько продуктов метаболизма могут вызывать коронарную вазодилатацию. Действительно, гипоксия и аденозин являются мощными коронарными вазодилататорами. Прочие факторы, которые могут играть роль в этом процессе, включают PCO_2 , H^+ , K^+ , лактат и простагландины. В нормальных условиях объем кровотока полностью обусловлен тонусом (сопротивлением) коронарных артерий, варьирующим в ответ на меняющиеся метаболические потребности.

Нейрогенные факторы

Коронарные артериолы содержат α_1 -адренергические рецепторы, ответственные за вазоконстрикцию, и β_2 -адренергические рецепторы, опосредующие вазодилатацию. В целом усиление коронарного кровотока на

фоне симпатической стимуляции происходит вследствие метаболических факторов и не связано со стимуляцией β_2 -рецепторов. В экспериментальных условиях было показано, что при блокаде инотропных и хронотропных эффектов симпатической активации при помощи селективных β_1 -блокаторов (со снижением метаболического запроса) введение адреналина и норадреналина вызывает скорее коронарную вазоконстрикцию. Таким образом, непосредственный эффект симпатической стимуляции, скорее всего, заключается в констрикции, нежели дилатации коронарных сосудов, что еще раз подчеркивает значимость метаболических регуляторных факторов.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 10th edition. Philadelphia. WB Saunders Company.
2. Smith JJ, Kampine JP *et al.* Circulatory Physiology — The Essentials 3rd edition. Baltimore. Williams and Wilkins.
3. Berne RM, Levy MN. Cardiovascular Physiology, 8th edition, Missouri. Mosby.
4. Levick JP. An Introduction to Cardiovascular Physiology, Oxford. Butterworth-Heinemann Ltd.

Физиология дыхания

Фред Робертс*, Иан Кестин

*E-mail: coolfred@btinternet.com

ВВЕДЕНИЕ

Основная функция легких — обеспечение непрерывного газообмена между вдыхаемым воздухом и кровью, циркулирующей в легких. При этом обеспечивается поступление кислорода и удаляется углекислый газ, который покидает организм при выдохе. Жизнеспособность организма обеспечивается состоятельностью и эффективностью этого процесса как в условиях болезни, так и в неблагоприятных условиях внешней среды. В процессе эволюции сформировался ряд сложных механизмов компенсации дыхания, при этом многие из них могут быть поставлены под удар в условиях анестезии. Понимание физиологии дыхания — исключительно важное условие безопасности пациента во время анестезии.

МЕХАНИЗМ ДЫХАНИЯ

Для создания потока газа необходим градиент давлений. При спонтанном дыхании вдыхаемый воздух перемещается в дыхательные пути за счет создания субатмосферного давления в альвеолах (порядка -5 см H_2O в состоянии покоя), при этом происходит увеличение емкости грудной полости за счет сокращения мышц вдоха. Во время выдоха давление в альвеолах слегка превосходит атмосферное и газоток устремляется в сторону внешней среды.

Пути моторной иннервации

Основной мышцей, генерирующей отрицательное внутригрудное давление и, соответственно, вдох, является диафрагма. Она представляет собой мышечно-сухожильную перегородку между брюшной и грудной полостями. Диафрагма имеет периферическую мышечную часть, которая прикрепляется к ребрам и поясничным позвонкам, и сухожильный центр. Иннервируется диафрагмальными нервами (C_3-5). При сокращении опускается вниз и оттесняет содержимое брюшной полости вниз и вперед. Усиление вдоха осуществляется наружными межреберными мышцами (иннервируются собственными межреберными нервами T_{1-12}) и вспомогательной дыхательной мускулатурой (грудино-ключично-

сосцевидная и лестничная мышцы). Впрочем, вспомогательные мышцы играют значимую роль лишь при физической нагрузке или дыхательных нарушениях.

При спокойном дыхании выдох — пассивный процесс, основанный на эластической отдаче легких и стенки грудной клетки. При усилении вентиляции, например, на фоне физической нагрузки, выдох становится активным за счет сокращения мышц брюшной стенки и внутренних межреберных мышц. Эти же группы мышц участвуют в процессе натуживания (феномен Вальсальвы).

Центральная регуляция дыхания

Механизм регуляции дыхания сложен. В его основе лежит деятельность группы дыхательных центров ствола головного мозга, отвечающих за формирование автономной дыхательной активности. Регуляция их активности в основном осуществляется под воздействием сигналов, поступающих от хеморецепторов. Этот уровень регуляции может быть подавлен произвольно импульсами, поступающими от коры головного мозга. Примерами такого влияния могут быть управление частотой дыхания, вздохи и подвздохи.

Основной дыхательный центр располагается на дне четвертого желудочка и состоит из двух групп нейронов: инспираторных (дорсальная) и экспираторных (вентральная). Нейроны вдоха генерируют импульс автоматически, а экспираторные вовлекаются в процесс только при форсированном выдохе. К прочим важным центральным образованиям относят еще два центра: апнойный (усиливает вдох) и пневмотаксический центр (греч. *пнеитон* — легкое, *taxis* — строй, порядок. — Прим. редактора), прерывающий вдох путем подавления дорсальной группы нейронов.

Хеморецепторы, регулирующие процесс дыхания, располагаются как на периферии, так и центрально. В норме регуляция осуществляется центральными рецепторами продолговатого мозга, чувствительными к концентрации ионов водорода в ликворе. В свою очередь

Содержание

Эта статья освещает важные для анестезиолога аспекты физиологии системы дыхания. По возможности приведены примеры, касающиеся изменений функции дыхания во время анестезии и при патологических состояниях. Следующие далее статьи этого раздела рассматривают в деталях такие смежные темы, как доставка кислорода и транспорт углекислого газа. Некоторые из вопросов поднимаются повторно в разных разделах, впрочем, мы убеждены, что альтернативные варианты изложения, используемые разными авторами, могут способствовать закреплению и лучшему пониманию этой темы в наиболее сложных ее ракурсах.

Fred Roberts

Consultant Anaesthetist,
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Barrack Road
Exeter EX2 5DW, UK

Ian Kestin

Consultant Anaesthetist,
Derriford Hospital
Derriford Road
Crownhill PL6 8DH, UK

концентрация H^+ (рН) будет определяться парциальным давлением CO_2 , который свободно проникает через гематоэнцефалический барьер из артериальной крови (в интерстициальную жидкость ткани мозга. — Прим. редактора). Этот механизм отличается быстрой реакцией и высокочувствителен даже к малым изменениям PCO_2 артериальной крови ($PaCO_2$). Кроме того, существуют периферические хеморецепторы, которые располагаются в каротидном синусе и аортальных тельцах. Большая часть этих периферических образований чувствительна к снижению парциального давления O_2 крови, но некоторые также реагируют на рост $PaCO_2$. Выраженность гипоксии, при которой O_2 -рецепторы значительно активируются, далеко выходит за рамки нормальных значений. Ответ этих рецепторов возникает лишь при тяжелой гипоксемии — снижении $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. (8 кПа), например, при дыхании окружающим воздухом на большой высоте (см. ниже Особые условия). Этот рефлекс также возникает при нарушенном восприятии изменений $PaCO_2$, что может иметь место при хронической гиперкапнии, сопровождающейся притуплением ответа центральных хеморецепторов (хроническая гиперкапния сопровождается накоплением в плазме и интерстициальной жидкости ионов бикарбоната — HCO_3^-).

ПРОЦЕСС ДЫХАНИЯ

Дыхательные объемы

Для описания экскурсии (движений) легких в состоянии покоя и при форсированном дыхании используют различные термины, представленные на рисунке 1.

Дыхательный объем (500 мл), умноженный на частоту дыханий в минуту (14 дыханий в минуту), дает минутный объем дыхания (7000 мл/мин):

$$V_E = f \times V_T$$

где V_E — минутный объем вентиляции (*exhaled volume*); f — частота дыхания; V_T — дыхательный объем (*tidal volume*).

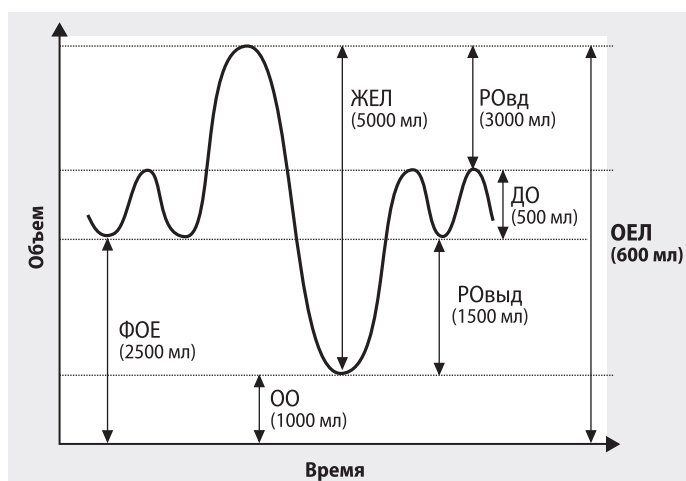


Рисунок 1. Легочные объемы взрослого мужчины: спирометрия спонтанного дыхания

ОО (RV) — остаточный объем (*residual volume*);
 РОВд (IRV) — резервный объем вдоха (*inspiratory reserve volume*);
 РОВыд (ERV) — резервный объем выдоха (*expiratory reserve volume*);
 ОЕЛ (TLC) — общая емкость легких (*total lung capacity*);
 ФОЕ (FRC) — функциональная остаточная емкость (*functional residual capacity*);
 ДО (VT) — дыхательный объем/объем вдоха (*tidal volume*);
 ЖЕЛ (VC) — жизненная емкость легких (*vital capacity*)

Не весь дыхательный объем участвует в газообмене, поскольку этот процесс может произойти лишь когда вдыхаемый газ достигнет дыхательных бронхиол (17-й порядок ветвления бронхиального дерева). Расположенные выше этого уровня дыхательные пути выполняют лишь проводящую функцию, их просвет рассматривается как «анатомическое мертвое пространство» (V_D). Его объем составляет приблизительно 2 мл/кг, что составляет для взрослого около 150 мл, то есть примерно одну треть дыхательного объема. Оставшаяся часть дыхательного объема, реально участвующая в газообмене, умноженная на частоту дыхания, позволяет рассчитать объем альвеолярной вентиляции (V_A , приблизительно 5000 мл/мин).

Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) представляет собой тот объем воздуха, который остается в легких после спокойного выдоха. Момент, при котором ее оценивают, определяется уравниванием направленных вовнутрь сил эластического спадения легких и внешней ригидностью грудной клетки, которая в основном определяется тонусом мышц. Функциональная остаточная емкость снижается в положении на спине, при ожирении, беременности, анестезии, но не меняется с возрастом. Для анестезиологов показатель ФОЕ представляет особый интерес, и тому есть следующие причины:

- во время апноэ ФОЕ является «резервуаром», в котором запасен кислород, поступающий в кровь;
- при снижении ФОЕ изменяется распределение газа в легких, что сопровождается нарушением соотношения вентиляции и легочной перфузии;
- если ФОЕ снижается ниже определенного значения («емкость закрытия»), возникает спадение (закрытие) дыхательных путей, что ведет к шунтированию.

Сопротивление и податливость

При отсутствии дыхательных усилий объем легких становится равным ФОЕ. Чтобы сдвинуться с этой точки, необходимо начать дыхательное движение. В этом случае необходимо помнить о двух силах, противостоящих растяжению легких и созданию потока воздуха: сопротивление дыхательных путей и податливость (комплаинс) легких и грудной клетки.

Сопротивление дыхательных путей характеризует препятствие потоку воздуха проводящими дыхательными путями. Наибольшая часть сопротивления создается дыхательными путями большого калибра (до 6–7-го порядка) и вкладом так называемого тканевого сопротивления, возникающего в результате внутреннего трения структур легких при дыхании. Повышение сопротивления вследствие сужения дыхательных путей, например, при бронхоспазме, приводит к развитию обструктивных заболеваний легких. При обструкции дыхательных путей можно ожидать, что газоток может улучшаться в случае увеличения дыхательного усилия (повышение градиента давлений). Такое утверждение обычно оказывается верным в отношении вдоха, однако во время выдоха подобный эффект может не наблюдаться. При повышении внутриплеврального давления

во время выдоха ближайшие к альвеолам дыхательные пути могут спадаться, что усугубляет обструкцию, не позволяет увеличить скорость экспираторного потока и служит причиной возникновения динамической гиперинфляции («воздушная ловушка») в дистальных дыхательных путях.

Комплаинс (англ. *compliance*, *C* — податливость) характеризует растяжимость (способность к удлинению). В итоговое значение этого показателя вносит вклад как податливость ткани легких, так и грудной клетки. Соответственно, податливость измеряется как соотношение единицы объема к единице давления (V/P) — обычно в мл / см вод. ст. При низком complaинсе легкие более жесткие, и для расправления альвеол требуется большее усилие. При ухудшении complaинса (примером может быть легочный фиброз) возникают рестриктивные заболевания легких. Значение complaинса меняется в зависимости от зоны легких и будет выше в верхушках и ниже в базальных отделах легких. Кроме того, давление и объем легких связаны нелинейно, при этом значение complaинса будет непостоянным, меняясь для отдельно взятой области легких или всего легкого по мере заполнения легких воздухом (рисунок 2). Complаинс будет низким как в начале заполнения легких (из-за работы, затрачиваемой на раскрытие альвеол), так и при относительно высоком объеме (податливость грудной клетки имеет свои пределы). Наилучшие, максимально высокие значения complaинса обнаруживают при промежуточных легочных объемах.

Работа дыхания

Из двух препятствий, стоящих на пути потока газа — complaинса и сопротивления дыхательных путей, лишь сопротивление требует для своего преодоления совершения дыханием определенной работы. Сопротивление потоку газа присутствует как во время вдоха, так и

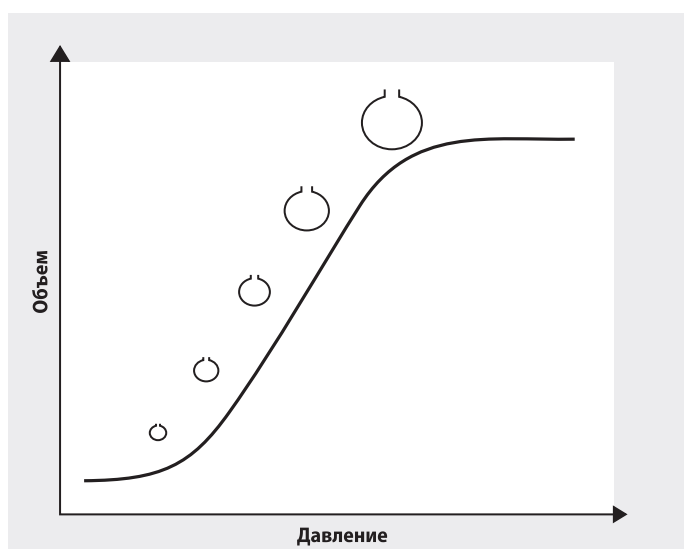


Рисунок 2. Кривая податливости, характеризующая изменение этого показателя в разных отделах легких

На уровне ФОЕ у здорового молодого человека верхушки легких уже хорошо аэрированы (в направлении верхней части кривой), и, таким образом, их вентиляция будет меньше, чем в средних и базальных отделах, которые приходится на нижнюю, более плоскую часть кривой complaинса

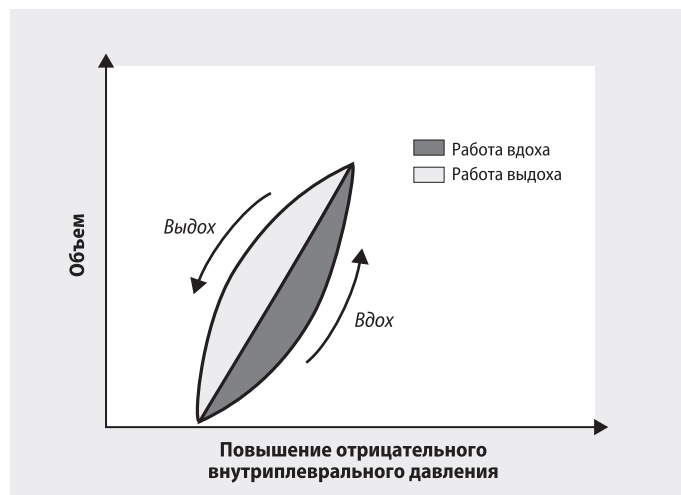


Рисунок 3. Работа дыхания представлена диаграммой давление–объем за один дыхательный цикл

выдоха, при этом работа, затрачиваемая на его преодоление, носит название «работа дыхания» (*work of breathing, WOB*). Высвобождающаяся при ее совершении энергия будет рассеиваться в виде тепла.

Хотя на преодоление эластических сил при расправлении легких также тратится энергия, она не вносит вклада в истинную работу дыхания, поскольку она не рассеивается, а переходит в потенциальную энергию растянутой эластичной легочной ткани. Некоторая часть накопленной энергии будет использована в рамках работы дыхания при преодолении сопротивления дыхательных путей во время выдоха. Наилучшим образом работа дыхания может быть представлена с помощью петли «давление–объем» изолированного дыхательного цикла (рисунок 3), показывающей пути, по которым в разные стороны идут вдох и выдох — этот процесс носит название **гистерезис**. Общая работа дыхания за один дыхательный цикл соответствует площади фигуры, ограниченной петлей.

При дыхании с высокой частотой требуется более высокая скорость потока, что повышает силы трения. Это явление проявляется на фоне хронических обструктивных заболеваний, когда пациенты стараются минимизировать работу дыхания за счет более редкого (медленного) дыхания при более высоком дыхательном объеме. Напротив, пациенты с рестриктивными поражениями легких (снижен complaинс) по мере нарастания дыхательного объема быстро достигают неблагоприятной верхней части кривой complaинса, при этом, уменьшая работу дыхания, они стремятся к быстрому и поверхностному дыханию.

Сурфактант

Поверхность любой жидкости обладает поверхностным напряжением, которое возникает вследствие стремления молекул жидкости к взаимному притяжению. Именно этим объясняется образование скругленных капелек жидкости, находящейся на поверхности. При снижении поверхностного натяжения, например вследствие добавления мыла, капельки уплощаются и жидкость растекается тонкой пленкой.

Если поверхность жидкости сферическая, то она в соответствии с законом Лапласа будет создавать определенное давление:

$$P = 2 \times T / r,$$

где P — давление, T — поверхностное натяжение, r — радиус сферы. В случае с двумя свободными поверхностями жидкости (пузырь) это уравнение выглядит как $P = 4 \times T / r$. (В альвеолах лишь одна — внутренняя поверхность жидкости создает натяжение — Прим. редактора).

Пленка жидкости, выстилающая альвеолу, также создает поверхностное натяжение, что приводит к повышению давления в альвеоле, причем, чем меньше альвеола, тем выше в ней давление. Сурфактант представляет собой сложное многокомпонентное вещество, вырабатываемое эпителиальными альвеолоцитами 2-го типа, и позволяет значительно снизить поверхностное натяжение пленки жидкости дыхательной поверхности альвеол. Сурфактант, состоящий в основном из фосфолипидов (дипальмитоил лецитин), оказывает следующие важные эффекты:

- снижает утечки жидкости из легочных капилляров в альвеолы, поскольку силы поверхностного натяжения увеличивают градиент гидростатических давлений на разделе капилляров и альвеол;
- повышает (улучшает) суммарный легочной комплайнс;
- снижает склонность альвеол меньшего размера к опустошению путем передачи газа более крупным «соседям» и, таким образом, уменьшает риск коллапсирования легочной ткани.

Диффузия кислорода

Суммарная площадь тонких альвеолокапиллярных мембран, через которые происходит диффузионный обмен газов между альвеолярным пространством и легочным кровотоком, огромна (50–100 м²). Растворимость кислорода такова, что его диффузия через интактную альвеолокапиллярную мембрану представляет собой эффективный и быстрый процесс. В покое кровь легочных капилляров находится в контакте с альвеолами в течение периода, длящегося в сумме около 0,75 секунды. Для полного уравнивания концентрации O₂ в

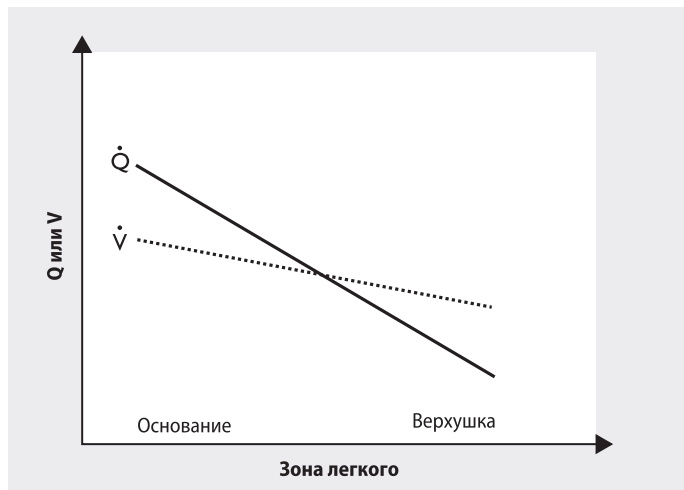


Рисунок 4. Распределение вентиляции (V) и перфузии (Q) от основания к верхушкам легких

Правомочность традиционного объяснения механизма соотношения вентиляции и перфузии с недавних пор оспаривается.

Появляется все больше данных за то, что несмотря на значимую и очевидную гетерогенность, физиологическое сопряжение вентиляции и перфузии обеспечивается за счет схожей архитектоники ветвления дыхательных путей и кровеносных сосудов (иными словами, регионарное сосудистое русло по своей структуре, а следовательно пропускной способности и распределению, копирует регионарное бронхиальное дерево, или наоборот. — Прим. редактора).

альвеолах и крови достаточно одной трети этого периода (0,25 сек.), при этом кровь проходит всего $1/3$ дистанции, на которой осуществляется газообмен. Даже при заболевании легких, сопровождающемся нарушением диффузии, в условиях покоя этого периода времени обычно достаточно для полного насыщения крови легочных капилляров кислородом. Однако при физической нагрузке, когда повышается скорость легочного кровотока, время, отведенное на газообмен, сокращается. В этих условиях при поражении легких полного насыщения крови кислородом не происходит, поэтому способность пациентов к переносимости физической нагрузки будет ограничена.

В отношении углекислого газа, который в 20 раз быстрее диффундирует через альвеолокапиллярную мембрану, вышеназванные факторы в значительно меньшей степени влияют на перенос газа из крови в альвеолы.

Вентиляция, перфузия и шунт

В идеальной модели вентиляция отдельно взятого участка легкого могла бы быть достаточной для осуществления полного обмена кислородом и углекислым газом с кровью, притекающей к этому участку. В физиологических условиях до тех пор, пока ни вентиляция (V), ни перфузия (Q) не распределены равномерно в легких, их отношение остается довольно сносным, при этом базальные отделы легких получают относительно больший объем кровотока и вентиляции по сравнению с верхушками.

Распределение перфузии в легких главным образом определяется силой тяжести. Это значит, что в положении стоя перфузионное давление в базальных отделах легких будет равно сумме среднего давления в легочной артерии (15 мм рт. ст., или 20 см H₂O) и гидростатического давления столба жидкости, высота которого определяется дистанцией от уровня легочного ствола до основания легкого (примерно 15 см H₂O). В случае с верхушками легких, напротив, из значения давления в легочной артерии вычитается гидростатическое

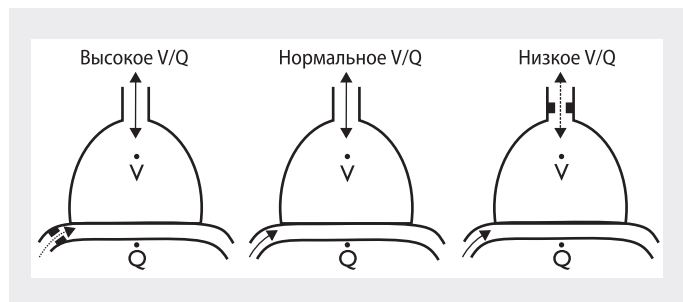


Рисунок 5. Варианты несоответствия вентиляции и перфузии (разобщение V/Q)

давление, в результате чего перфузионное давление в этой зоне легких оказывается исключительно низким. Иногда перфузионное давление в этой зоне может даже оказаться меньше давления газа в альвеолах, что приводит к компрессии сосудов и преходящему прекращению кровотока в них (рисунок 4).

Распределение **вентиляции** в легких зависит от проекции отдельно взятой области легкого на кривую комплайенса к началу нормального вдоха (уровень ФОЕ). В силу того, что базальные отделы занимают на кривой комплайенса более благоприятное положение, чем верхушки, для них характерно большее изменение объема при равнозначном изменении давления. Таким образом, основание легких в целом лучше вентилируется. Хотя неравенство условий, в которых находятся верхушки и основание легких, значительно меньше выражено в отношении вентиляции, нежели перфузии, в целом итоговое **вентиляционно-перфузионное отношение (V/Q)** остается достаточным для эффективной оксигенации крови, проходящей через легкие.

Нарушение распределения вентиляции и перфузии в легких может привести к изменению соотношения V/Q (рисунок 5). В зоне легкого со сниженным соотношением V/Q кровь будет не полностью оксигенироваться, что ведет к низкому содержанию кислорода в артериальной крови (гипоксемия). При условии, что вентиляция в зоне низкого V/Q все-таки сохранена, как правило, это нарушение можно скорректировать за счет повышения FiO_2 , увеличив, таким образом, поступление кислорода до уровня, необходимого для полной оксигенации протекающей крови.

Нарушения соотношения V/Q очень часто возникают во время анестезии. Это обусловлено снижением ФОЕ, что в свою очередь изменяет положение легких относительно кривой комплайенса. Верхушки, таким образом, перемещаются в более благоприятные условия, в то время как базальные отделы занимают менее выгодную позицию в нижней части кривой.

При полном прекращении альвеолярного кровотока в какой-либо зоне будет наблюдаться экстремальное нарушение V/Q, при этом соотношение V/Q будет стремиться к бесконечности (∞). Эта зона обозначается как **альвеолярное мертвое пространство**, которое вместе с анатомическим мертвым пространством составляет физиологическое мертвое пространство. Вентиляция мертвого пространства неэффективна, но неизбежна.

Напротив, в зонах легкого, которые не вентилируются вследствие закрытия или обтурации дыхательных путей, соотношение V/Q стремится к нулю и описывается термином **шунт**. По выходе из этой зоны PO_2 крови не отличается от венозного значения (40 мм рт. ст., или 5,3 кПа). Развивается выраженная артериальная гипоксемия, которая не может быть скорректирована повышением FiO_2 даже до уровня 100%, поскольку область шунтирования не получает кислород. Хорошо вентилируемые зоны легкого не могут компенсировать гипоксемию, так как гемоглобин уже предельно насыщен O_2 при физиологическом значении PO_2 . Дальнейшее повышение PaO_2

не сможет повлиять на итоговое содержание кислорода в артериальной крови (см. *Физиология транспорта кислорода*, с. 29).

Таким образом, в случае с шунтированием улучшить оксигенацию можно лишь путем восстановления вентиляции легких при помощи приемов респираторной физиотерапии, таких как санация дыхательных путей, рекрутмент легких, создание ПДКВ или неинвазивная вентиляция на фоне непрерывного положительного давления в дыхательных путях, которые восстанавливают проходимость дыхательных путей и расправляют коллабировавшие участки легких. Поскольку объем закрытия относительно высок в период новорожденности и прогрессивно увеличивается с возрастом, именно у новорожденных и пожилых анестезия представляет наибольший риск. Если создаются условия, при которых ФОЕ становится ниже объема закрытия, нарушается проходимость мелких дыхательных путей со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Существует физиологический механизм, уменьшающий выраженность гипоксемии вследствие низкого соотношения V/Q путем развития местной вазоконстрикции в зонах, получающих недостаточную вентиляцию, с перераспределением крови к прочим областям, вентиляция которых лучше. Этот феномен, известный под названием «гипоксическая легочная вазоконстрикция» (ГЛВ, HPV), опосредован рядом неуточненных факторов, действующих на локальном уровне. Вместе с тем эффективность защитного эффекта ГЛВ может подавляться рядом препаратов, и в частности ингаляционными анестетиками.

РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ

Существует несколько механизмов, посредством которых анестезия влияет на респираторную функцию. Для понимания происходящих при этом изменений необходимо знание физиологии регуляции дыхания. Системы физиологической нейрогенной регуляции обычно принято разделять на следующие три составляющие:

- область центральной регуляции,
- афферентный путь,
- эфферентный путь.

Нейроны контролирующей зоны обрабатывают информацию от других частей тела и вырабатывают координированный ответ, который передается в различные органы и мышцы по эфферентным путям. Поступающая в область центральной регуляции информация генерируется различными сенсорными образованиями и передается по афферентным путям.

Область центральной регуляции

Область центральной регуляции дыхания, известная как **дыхательный центр**, расположена в нижней части ствола мозга — в продолговатом мозге (*medulla oblongata*). Это образование включает «инспираторные нейроны», которые активны только во время вдоха, и «экспираторные нейроны», активирующиеся только в фазу выдоха. Эти две группы клеток поддерживают в

автономном режиме ритмичный циклический паттерн (от англ. *pattern* — модель, стиль. — *Прим. перев.*) вдоха и выдоха. Автономный ритм может быть изменен под влиянием афферентной информации.

Афферентные пути

Центральные хеморецепторы

Хеморецепторы — это клетки, способные реагировать на химические стимулы. Они располагаются на дне четвертого желудочка (в стволе мозга) и, реагируя на кислотность спинномозговой жидкости (СМЖ), непосредственно регулируют дыхание. Кислотность любой жидкости может быть охарактеризована при помощи показателя pH, который отражает концентрацию ионов водорода (H^+) в растворе.

Нормальное значение pH в средах организма составляет 7,4, увеличение этого показателя свидетельствует о защелачивании среды со снижением концентрации H^+ . Снижение ниже значения 7,4 свидетельствует о накоплении ионов водорода. Клетки дна четвертого желудочка реагируют на pH СМЖ. При снижении pH (ацидоз) возникает гипервентиляция, как, например, в случае диабетического ацидоза. При щелочной реакции СМЖ происходит подавление активности дыхательного центра. Углекислый газ быстро диффундирует из крови в СМЖ и вмешивается в существующий баланс концентрации CO_2 , H^+ и ионов бикарбоната (HCO_3^-).

При повышении PCO_2 в крови (например, на фоне физической нагрузки) происходит увеличение концентраций CO_2 , H^+ и HCO_3^- в ликворе. Сдвиг реакции СМЖ в «кислую» сторону ведет к гипервентиляции, которая позволяет удалить избыток CO_2 из крови. При снижении PCO_2 крови (гипокапния или гипокарбия) наблюдается противоположный эффект, что, например, может наблюдаться при контролируемой ИВЛ во время анестезии. В результате гипервентиляции может замедляться восстановление спонтанного дыхания по окончании вмешательства.

Периферические хеморецепторы

Каротидные и аортальные тельца представляют собой маленькие участки, образованные хеморецепторными клетками, способными реагировать на концентрацию кислорода и углекислого газа в артериальной крови. Среди них каротидные тельца играют более важную роль в регуляции дыхания. Они расположены в месте бифуркации общей сонной артерии на наружную и внутреннюю ветви в области шеи. Аортальные тельца расположены в дуге аорты. Информация от каротидных телец поступает в дыхательный центр по волокнам, входящим в состав языкоглоточного нерва (IX пара черепно-мозговых нервов), а от аортальных телец — по блуждающему нерву (X пара). Считается, что сигналы от каротидных телец обеспечивают непосредственную, незамедлительную регуляцию дыхания («с каждым вдохом»).

У здоровых людей поступление в каротидные тельца крови с PO_2 менее 80 мм рт. ст. (10,6 кПа) или PCO_2 более 40 мм рт. ст. (5,3 кПа) вызывает немедленное и выраженное усиление вентиляции. Эти пороговые значения

могут изменяться с возрастом или при заболеваниях, например, у пациентов с хроническим бронхитом может наблюдаться относительная толерантность к повышенной концентрации CO_2 или сниженной концентрации O_2 в артериальной крови.

Мозг

На дыхание могут оказывать влияние и другие зоны мозга. Все мы можем сознательно увеличивать глубину и частоту дыхания (гипервентиляция), что, например, может происходить перед началом тяжелой физической нагрузки. Ситуации эмоционального напряжения, например, какое-нибудь пугающее зрелище, также будет вызывать гипервентиляцию. Увеличение объема вентиляции возникает как составляющая стрессового ответа на обильную кровопотерю. Этот ответ координируется автономными зонами гипоталамуса и вазомоторным центром ствола мозга.

Легкие

В легких расположен ряд рецепторных систем, участвующих в регуляции дыхания. Рецепторы, залегающие в стенке бронхов, отвечают на раздражающие вещества и вызывают кашель, задержку дыхания и чиханье. В эластических тканях легких и грудной клетки расположены рецепторы, реагирующие на растяжение. Точная функция этих образований не совсем ясна — считается, что они могут участвовать в различных рефлекторных реакциях, изученных в лабораторных экспериментальных условиях. Существует ответ на растяжение (наполнение легких): растяжение легких и грудной клетки ведет к завершению вдоха. Эта реакция обеспечивает безопасность и предупреждает избыточную нагрузку на органы дыхания. Напротив, при низком объеме легких действует противоположный рефлекс. Небольшое растяжение объема легких может стимулировать рецепторы растяжения с усилением и продолжением вдоха. Этот эффект иногда может наблюдаться в условиях анестезии у больных, которым введены опиоиды. Спонтанное дыхание у них отсутствует или частота его резко снижена, но при создании анестезиологом небольшого положительного давления в дыхательных путях (вспомогательный вдох) происходит стимуляция дыхания и пациент как бы «подхватывает» его, совершая глубокий вдох. Этот рефлекс также может играть определенную роль у новорожденных сразу же после рождения, когда слабые начальные вдохи могут стимулировать дальнейшее дыхание.

В стенке сосудов легочного русла также существуют рецепторы растяжения. При их стимуляции (усиление кровенаполнения, например, при сердечной недостаточности) развивается рефлекторная гипервентиляция. Информация от этих рецепторов передается в дыхательный центр по ветвям блуждающего нерва.

Эфферентные пути

Эфферентные нервные волокна, исходящие из дыхательного центра, идут в составе спинного мозга к диафрагме, межреберным мышцам и вспомогательным дыхательным мышцам шеи. Диафрагма иннервируется диафрагмальным нервом, который образуется на шее

при слиянии ветвей спинальных нервов от сегментов С₃–С₅. Межреберные мышцы иннервируются сегментарными межреберными нервами, покидающими спинной мозг на уровне от Т₁ до Т₁₂. Иннервация вспомогательных мышц шеи обеспечивается нервами шейного сплетения. В нормальных условиях вдох представляет собой активный процесс, требующий мышечной активности. Выдох происходит пассивно за счет естественной эластичности тканей, позволяющей опорожнить легкие. Диафрагма играет наиболее важную роль в дыхании. Любое заболевание, повреждающее эфферентные пути дыхательного центра на уровне С₃–С₅, ведет к тяжелой дисфункции дыхания. В связи с этим травма шейного отдела спинного мозга на уровне выше С₃ обычно ведет к летальному исходу.

Препараты для анестезии и дыхание

Опиоидные анальгетики, такие как морфин или фентанил, подавляют ответ дыхательного центра на гиперкапнию, и этот их эффект может быть устранен при помощи налоксона. Ингаляционные анестетики оказывают схожее влияние на дыхательный центр, вместе с тем эфир оказывает сравнительно меньшее влияние на регуляцию дыхания. Ингаляционные анестетики изменяют распределение кровотока в легких, что ведет к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и снижению эффективности оксигенации. Закись азота оказывает незначительное воздействие на дыхание.

Подавляющие эффекты опиоидов и летучих анестетиков взаимно усиливают друг друга, в связи с чем при их сочетании необходим пристальный мониторинг функции дыхания. При отсутствии доступа к кислороду анестезия может проводиться только в условиях респираторной поддержки.

НЕДЫХАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ

Хотя главная функция легких состоит в обеспечении газообмена, они участвуют в ряде физиологических процессов, среди которых наиболее важными являются следующие:

- создание резервуара (депо) крови, которая при необходимости может поступать в системный кровоток,
- фильтрация микросгустков,
- активация ангиотензина-II за счет расщепления ангиотензина-I ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ),
- инактивация ряда эндогенных веществ, таких как норадреналин и брадикинин,
- участие в иммунном ответе путем секреции с мокротой IgA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galvin I, Drummond GB, Nirmalan M. Distribution of blood flow and ventilation in the lung: gravity is not the only factor. *British Journal of Anaesthesia* (2007); **98**: 420–428.

Физиология транспорта кислорода

Роб Лоу*, Генри Буквирва

* E-mail: Robert.Law@rsh.nhs.uk

ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА ИЗ ВОЗДУХА ТКАНЯМ

Кислород доставляется из воздуха, которым мы дышим, каждой клетке организма. В целом газы перемещаются из области с высокой концентрацией (давлением) в зону с низкой концентрацией (давлением). Если в резервуаре имеется смесь газов, то давление каждого газа (парциальное давление, обозначаемое как P) равняется давлению, которое создавал бы газ, будь он в том же резервуаре один. Суммарное давление смеси газов равно сумме парциальных давлений всех газов, составляющих эту смесь.

Кислородный каскад

Кислород перемещается по градиенту из области более высокой концентрации (давления) в воздухе через дыхательные пути, смешиваясь с альвеолярным газом, далее поступает в артериальную кровь, капилляры и, наконец, в клетку (рисунок 1). Парциальное давление O₂ достигает минимального уровня (7–11 мм рт. ст., 1–1,5 кПа) в митохондриях, которые являются структурными образованиями клетки, ответственными за продукцию энергии. Это снижение парциального давления O₂ — от вдыхаемого воздуха к митохондриям известно как кислородный каскад. Ступенчатое понижение PO₂ происходит по физиологическим причинам, и на каждой ступени в процесс транспорта кислорода может вмешаться патологический

процесс, например, гиповентиляция, нарушения вентиляционно-перфузионных отношений или диффузии. Независимо от уровня эти изменения ведут к гипоксии.

Из атмосферы в альвеолы

Воздух (атмосфера) вокруг нас создает на уровне моря давление около 760 мм рт. ст. (1 атмосфера = 760 мм рт. ст. = 101 кПа). Воздух содержит 21% кислорода, 78% азота, а также небольшое количество CO₂, аргона и гелия. Давление, создаваемое двумя основными газами — кислородом и азотом, смешанными вместе, приближается к общему, или атмосферному, давлению. Таким образом, давление кислорода (PO₂) в сухом воздухе на уровне моря составляет 159 мм рт. ст. ($21 / 100 \times 760 = 159$ мм рт. ст., или 21,2 кПа). Однако к тому моменту, когда вдыхаемый воздух достигнет трахеи, он нагревается и увлажняется в верхних дыхательных путях. Увлажнение означает насыщение парами воды, т. е. газом, который оказывает парциальное давление. Так, при 37 °C парциальное давление паров воды (P_{H₂O}) в трахее составляет 47 мм рт. ст. (6,3 кПа). Принимая в расчет давление водяных паров, PO₂ в трахее при дыхании воздухом снизится до 150 мм рт. ст. (13,4 кПа), что может быть рассчитано следующим образом:

$$(760 - 47) \times 21 / 100.$$

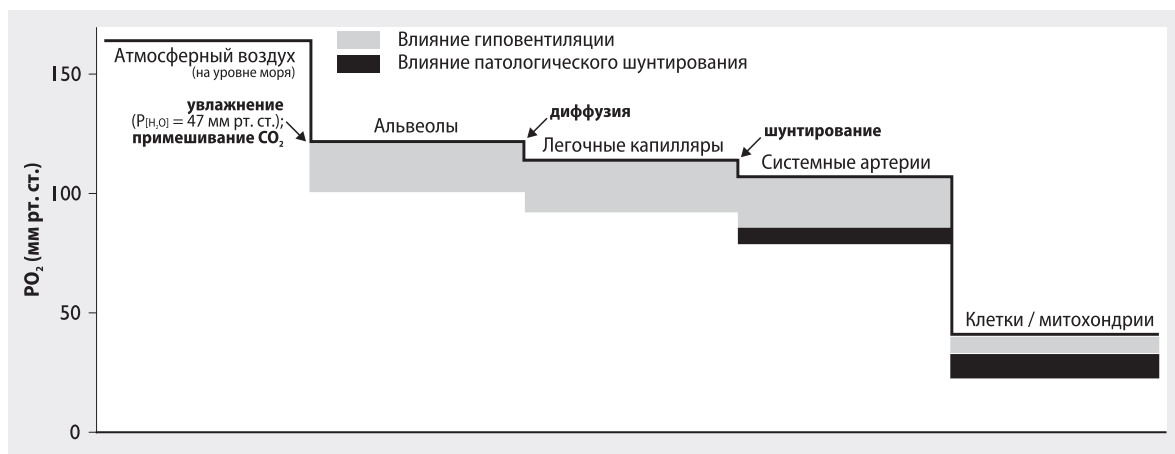


Рисунок 1. Кислородный каскад

Показаны эффекты гиповентиляции и патологического шунтирования

Содержание

Для выживания человек должен поглощать кислород из атмосферы и транспортировать его клеткам, где он вступает в жизненно важные метаболические процессы. Некоторые клетки могут короткое время вырабатывать небольшое количество энергии без участия кислорода (анаэробный метаболизм). Другие органы, например, головной мозг, состоят из клеток, которые могут существовать только при наличии постоянного снабжения кислородом — это аэробный метаболизм. Ткани различаются по способности переносить аноксию, отсутствие кислорода. Мозг и сердце в этом отношении являются наиболее уязвимыми органами.

Rob Law

Consultant Anaesthetist,
Royal Shrewsbury
Hospital
Mytton Oak Road
Shrewsbury SY3 8XQ, UK

Henry Bukwirwa

Consultant Anaesthetist,
Mbarara, Uganda

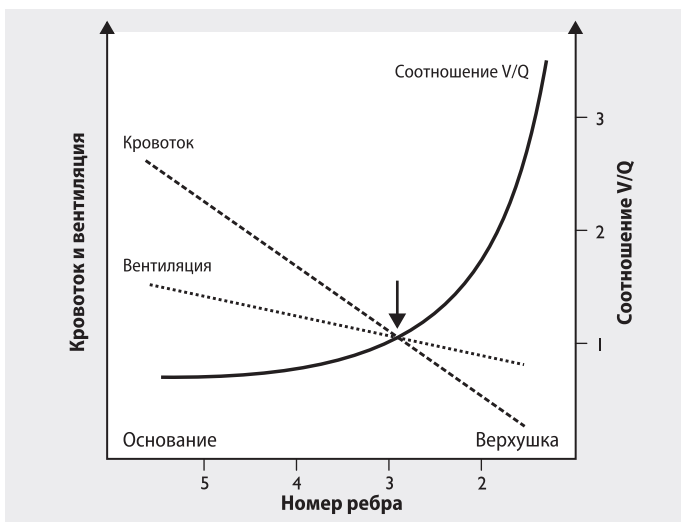


Рисунок 2. Перфузия и вентиляция в различных зонах легкого (двигаясь по направлению от верхушек). Стрелкой указана точка идеального соответствия вентиляции и перфузии

Давление кислорода в альвеолярном газе ($P_{A_{O_2}}$) снижается далее в результате «разведения» углекислым газом, поступающим в альвеолы из легочных капилляров. Ожидаемое значение $P_{A_{O_2}}$ может быть рассчитано при помощи уравнения альвеолярного газа:

$$P_{A_{O_2}} = F_i O_2 - (P_a CO_2 / RQ),$$

где $P_{A_{O_2}}$ — парциальное давление O_2 в альвеолах; $F_i O_2$ — фракция вдыхаемого кислорода; $P_a CO_2$ — парциальное давление углекислого газа в альвеолах; RQ — дыхательный коэффициент (*respiratory quotient*) — соотношение продукции CO_2 к потреблению O_2 (обычно составляет около 0,8).

Из альвеол в кровь

Кровь, возвращающаяся к сердцу из тканей, имеет низкое PO_2 (32 мм рт. ст., 4,3 кПа) и поступает к легким по легочным артериям. Легочные артерии ветвятся с образованием легочных капилляров, окружающих альвеолы. Кислород диффундирует из альвеол — зоны высокого PO_2 (100 мм рт. ст., 13 кПа) в капилляры — зону низкого PO_2 (32 мм рт. ст., 4,3 кПа). После оксигенации кровь поступает по легочным венам в левые отделы

сердца и далее в ткани организма. В модели «идеального легкого» PO_2 в крови легочных вен могло бы равняться PO_2 в альвеолах ($P_{A_{O_2}}$). Однако два ключевых фактора делают это невозможным и объясняют возникновение альвеолярно-артериального интервала (разности). Во-первых, свой вклад вносит несовершенство вентиляционно-перфузионных (V/Q) отношений (увеличение мертвого пространства или шунт), а во-вторых — ограниченная скорость диффузии через альвеолокапиллярную мембрану.

Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений

В «идеальном легком» вентиляция была бы равномерно распределена между всеми альвеолами, а все окружающие их капилляры получали бы одинаковую часть от сердечного выброса. Таким образом, в этой воображаемой модели вентиляция и перфузия находятся в состоянии идеального соответствия ($V/Q = 1$). К сожалению, это недостижимо даже при полном здоровье, и практически на всех уровнях легкого существует относительный дисбаланс перфузии и вентиляции (рисунок 2). Перфузия максимальна в базальных отделах легких и постепенно снижается по направлению к их верхушкам, что главным образом связано с действием силы тяжести. Альвеолы, расположенные в основании здорового легкого, функционируют в условиях более низкого «объема покоя» (на уровне функциональной остаточной емкости, ФОЕ), но они и лучше вентилируются, поскольку их объем при вдохе увеличивается в сравнительно большей степени. Эта концепция не является интуитивной и основана на том факте, что диафрагма является главной дыхательной мышцей, расположенной под легкими, что и объясняет относительно более высокий комплаинс базальных отделов легких. По мере продвижения к основанию легких происходит улучшение и вентиляции, и перфузии, но абсолютного их соответствия не возникает. Области, относящиеся к верхушкам легких, относительно лучше вентилируются, чем кровоснабжаются (крайним примером этой ситуации является формирование мертвого пространства, когда сохранена вентиляция, но отсутствует необходимый для осуществления газообмена кровоток, $V/Q \gg 1$).

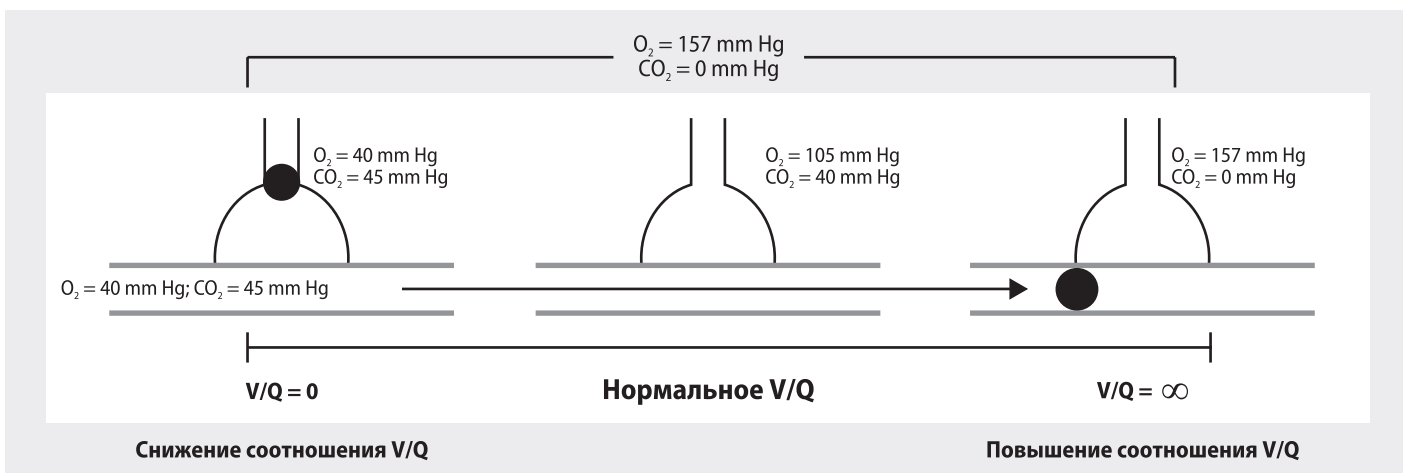


Рисунок 3. Схематическое представление трех легочных единиц. Показаны идеальное соответствие V/Q и крайние примеры несоответствия — внутрилегочное шунтирование (слева) и вентиляция мертвого пространства (справа)

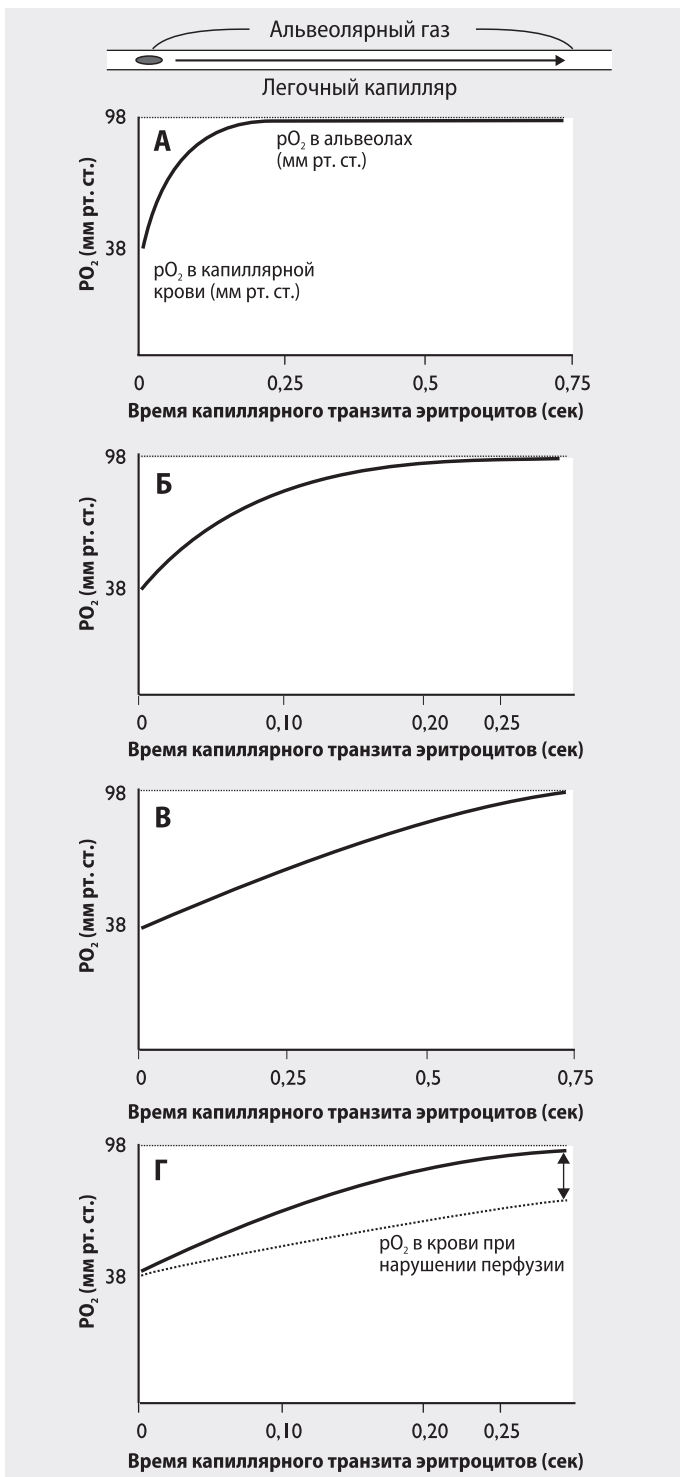


Рисунок 4. Легочный транзит эритроцита

А — нормальная диффузия из альвеолы в капилляр во время прохождения эритроцита вдоль «газообменного» участка сосуда. Через 0,25 секунды гемоглобин крови уже полностью насыщен O_2 и P_{aO_2} крови становится равным таковому альвеолярного газа ($P_{A}O_2$), после чего диффузия завершается. **Б** — диффузия кислорода при высоком сердечном выбросе (обратите внимание на уменьшение шага шкалы x). Несмотря на то, что эритроциты могут контактировать с газообменной мембраной всего 0,25 секунды, этого интервала все еще достаточно для полного насыщения. **В** — нарушение диффузии кислорода на фоне повреждения альвеолокапиллярной мембраны. Адекватное насыщение гемоглобина кислородом может быть достигнуто только в покое, но при увеличении сердечного выброса (скорости кровотока, **Г**) длительность контакта эритроцитов с альвеолой становится недостаточной для полного насыщения гемоглобина. В этом случае говорят о «десатурации физической нагрузки» (отмечено стрелкой)

В базальных зонах перфузия превышает возможности вентиляции (крайним примером этого несоответствия является внутрилегочной шунт с $V/Q \ll 1$). Оба из представленных примеров крайнего несоответствия V/Q проиллюстрированы на рисунке 3.

Когда кровь проходит мимо альвеол и газообмена не происходит (шунт, см. рисунок 3), хорошо вентилируемые альвеолы (с высоким PO_2 в капиллярной крови) не могут компенсировать недостаточную оксигенацию в плохо перфузируемых альвеолах с низким PO_2 в капиллярной крови. Это объясняется тем, что существует верхний предел количества кислорода, которое может связать гемоглобин (см. кривую диссоциации оксигемоглобина ниже). Парциальное давление O_2 в артериальной крови (P_aO_2), таким образом, будет ниже парциального давления O_2 в альвеолярном газе (P_AO_2).

К патологическим состояниям, которые могут усугублять физиологическое шунтирование, относятся ателектазирование, уплотнение легочной ткани, отек легких или закрытие мелких воздухоносных путей. Эмболия легочной артерии вызывает повышение физиологического мертвого пространства.

Диффузия

Кислород диффундирует из альвеол в капилляры до момента выравнивания PO_2 в капиллярах (P_cO_2) и P_aO_2 . Этот процесс протекает быстро, занимая около 0,25 секунды, и в норме завершается, когда кровь проходит одну треть пути по легочному капилляру. Общее время прохождения крови по газообменному участку капилляра составляет 0,75 секунды (рисунок 4А).

В интактных легких, даже в том случае, если сердечный выброс и альвеолярный кровоток оказываются повышенными (нагрузка), время контакта крови с альвеолой достаточно для выравнивания парциальных давлений O_2 (рисунок 4Б). Заболевания легких могут сопровождаться повреждением альвеолокапиллярной мембраны, что будет препятствовать переносу кислорода по маршруту альвеола–капилляр (диффузионное нарушение). В спокойном состоянии время прохождения крови мимо альвеол может все еще быть достаточным для приемлемой оксигенации, но при физической нагрузке адекватный транспорт кислорода становится неосуществимым, что ведет к гипоксемии (рисунок 4В). Однако легкие обладают большими компенсаторными возможностями — диффузионные нарушения редко становятся значимой причиной гипоксии, за исключением, пожалуй, такого состояния, как фиброз легких.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция

Для компенсации негативного влияния легочного шунтирования на оксигенацию крови легочные сосуды обладают способностью к вазоконстрикции в ответ на снижение P_AO_2 — таким образом снижается кровоток в плохо вентилируемых зонах. Этот феномен носит название «гипоксическая легочная вазоконстрикция» и позволяет нивелировать последствия шунтирования.

Транспорт кислорода кровью

Кислород переносится кровью в двух формах. Большая часть связывается с гемоглобином, но кроме

Таблица 1. Главные запасы кислорода в организме

Условия	При дыхании атмосферным воздухом	При вентиляции 100% кислородом*
Кислород ФОЕ легких (мл)	450	3000
Связанный с гемоглобином O ₂ (мл)	850	950
Растворенный или связанный в тканях O ₂ (мл)	250	300
Всего (мл)	1550	4250

* После адекватной преоксигенации.

того имеется очень небольшая доля кислорода, растворенного в плазме. Каждый грамм гемоглобина при полном насыщении способен переносить 1,34 мл кислорода. Таким образом, каждый литр крови с концентрацией гемоглобина 150 г/л и при полном насыщении O₂ (при P_aO₂ > 100 мм рт. ст., или 13 кПа) может переносить около 200 мл кислорода. При этом P_aO₂ (100 мм рт. ст.) в каждом литре плазмы будет растворено всего 3 мл кислорода!

Даже при значительном повышении P_AO₂ и P_aO₂ (при дыхании 100% кислородом) лишь небольшое дополнительное количество кислорода растворится в плазме (0,0033 мл O₂ на 100 мл крови на каждый мм рт. ст. P_aO₂), но при этом не будет значимого прироста транспорта O₂, если сатурация уже превысила 95% (рисунок 5).

Доставка кислорода

При рассмотрении адекватности доставки кислорода тканям следует иметь в виду три фактора: концентрация гемоглобина, сердечный выброс и оксигенация. Количество кислорода, доступного организму за минуту, известно как доставка кислорода (DO₂):

$$DO_2 = CB \times Hb \times 1,34 \times S_aO_2,$$

где DO₂ — доставка кислорода (мл/мин); CB — сердечный выброс (л/мин); 1,34 — константа Гюффера; Hb — концентрация гемоглобина (г/л); S_aO₂ — насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом (%). Например, 5000 мл крови/мин × 200 мл O₂/1000 мл крови = 1000 мл O₂/мин.

Потребление кислорода

В покое и сознании человек каждую минуту потребляет около 250 мл кислорода (потребление кислорода в покое), таким образом, используется всего 25% от количества O₂, содержащегося в артериальной крови. Гемоглобин смешанной венозной крови насыщен O₂ примерно на 75% (от 95% до 25%).

В покое клеткам предоставляется значительно больше кислорода, чем они могут использовать. При физической нагрузке потребление повышается, что обычно компенсируется путем повышения сердечного выброса (см. формулу выше). Однако снижение сердечного выброса, концентрации гемоглобина (анемия) или артериальной сатурации приведет к неадекватной доставке кислорода, если не произойдет компенсаторных изменений одной из перечисленных переменных. С другой стороны, если доставка кислорода снижается по отношению к его потреблению, ткани начинают экстрагировать большее его количество и сатурация смешанной венозной крови O₂ снижается ниже уровня 70%. При снижении ниже определенной критической точки доставка более не может быть компенсирована повышением экстракции кислорода, что ведет к переходу на анаэробный метаболизм с развитием лактат-ацидоза. Это состояние

носит название «зависимость оксигенации от доставки» (рисунок 6).

ЗАПАСЫ КИСЛОРОДА

Несмотря на нашу зависимость от кислорода, его запасы в организме человека невелики и недостаточны для поддержания жизни более чем в течение нескольких минут. При прекращении дыхания запасы кислорода ограничены его наличием в легких и крови. Как уже было показано выше, количество кислорода в крови зависит от объема циркулирующей крови и концентрации гемоглобина. Количество в легких будет определяться величиной ФОЕ и альвеолярной концентрацией O₂. Функциональная остаточная емкость представляет собой объем воздуха (около 3 литров у взрослых), который остается в легких в конце пассивного выдоха, когда эластические силы легких (склонность к спадению) приходят в равновесие с диафрагмой и грудной клеткой, стремящимися поддержать свою форму. При дыхании воздухом общий запас кислорода (в крови и легких) невелик и в основном представлен кислородом, находящимся в связи с гемоглобином (таблица 1). Только небольшая часть O₂ может быть высвобождена без недопустимого падения P_aO₂ (при насыщении гемоглобина 50% и P_aO₂ снижается до 26 мм рт. ст.). Вентиляция 100% кислородом приводит к значительному увеличению запасов кислорода в организме, так как ФОЕ будет полностью представлена кислородом. Основной компонент запаса теперь находится в легких, и 80% его может быть

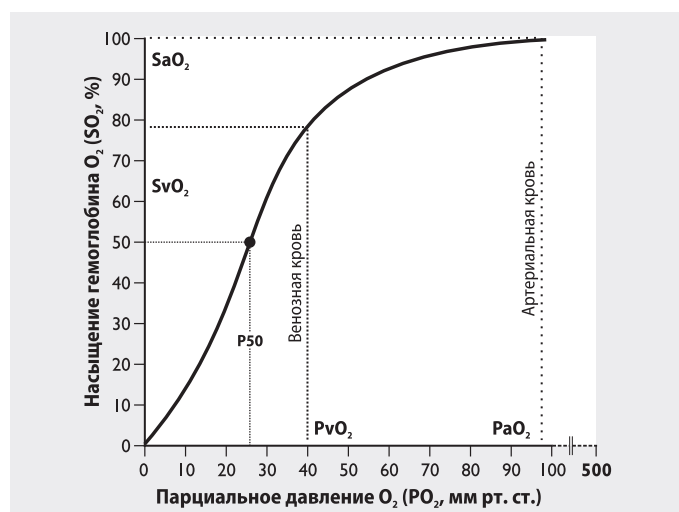


Рисунок 5. Кривая диссоциации оксигемоглобина

Сигмовидная форма кривой связана с феноменом «положительной кооперации» четырех субъединиц молекулы гемоглобина — когда одна из четырех субъединиц связывает молекулу O₂, происходят конформационные изменения молекулы — изменения пространственной, третичной структуры, повышающие сродство (аффинитет) второй и третьей субъединиц к кислороду

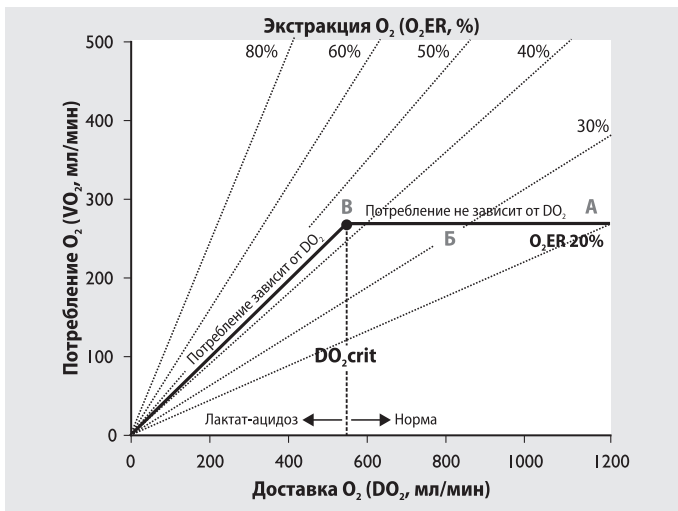


Рисунок 6. Доставка и потребление кислорода

Горизонтальная сплошная линия отражает степень, до которой доставка кислорода может снижаться и компенсироваться за счет повышения экстракции кислорода (обычно между 20–30%, точки А и Б). При прохождении точки В такой механизм компенсации становится более неэффективным и потребление кислорода будет ограничиваться его доставкой («зависимость от доставки»). На нисходящей части кривой будет запущен анаэробный метаболизм с развитием лактат-ацидоза

использовано без риска критического снижения артериальной сатурации гемоглобина (P_aO₂ остается около 105 мм рт. ст.). Это объясняет эффективность преоксигенации (см. ниже). Вот почему преоксигенация перед анестезией является столь эффективным приемом.

ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА И АНЕСТЕЗИЯ

Гиповентиляция может возникать во время анестезии вследствие обструкции дыхательных путей, действия ингаляционных анестетиков, опиоидов и гипнотиков. С другой стороны, при анестезии кетамин и эфиром (в концентрации менее 1 МАК) наблюдается менее выраженная депрессия дыхания, чем при использовании других анестетиков. Альвеолярное PO₂ определяется балансом между поступлением кислорода при дыхании и его потреблением в процессе метаболизма. Гиповентиляция и снижение концентрации кислорода на входе ведет к снижению альвеолярного PO₂. Повышенное потребление кислорода при возросших метаболических потребностях, например, на фоне послеоперационного озноба или гипертермии, также приводит к снижению P_AO₂.

При снижении P_aO₂ ниже 60 мм рт. ст. (8 кПа) хеморецепторы каротидного синуса и аорты вызывают гипервентиляцию и повышение сердечного выброса, что опосредовано симпатической стимуляцией. Во время операции эта компенсаторная реакция на гипоксию подавляется анестетиками, что какое-то время распространяется на послеоперационный период.

После индукции в наркоз наблюдается быстрое снижение ФОЕ, главным образом обусловленное утратой тонуса респираторных мышц и грудной клетки. Происходит снижение ФОЕ ниже объема закрытия — экспираторного показателя емкости, при котором закрываются мелкие дыхательные пути. На начальном этапе этот процесс распространяется на мелкие бронхиолы,

расположенные в зависимых (нижележащих) зонах легких. Эти области могут оставаться закрытыми на протяжении всего времени дыхательного цикла, что ведет к шунтированию.

Как уже обсуждалось ранее, развитие нарушений V/Q вследствие закрытия дыхательных путей (шунт) будет повышать альвеолярно-артериальный градиент по O₂. После индукции анестезии это «венозное примешивание» нарастает с 1% до 10%. За исключением пациентов с сохраненным спонтанным дыханием на фоне анестезии кетамин, шунтирование развивается вне зависимости от типа использованного анестетика и от того, вводились ли пациенту миорелаксанты или нет. Это следует рассматривать как неизбежный побочный эффект анестезии и объясняет необходимость использования дополнительного O₂ во время анестезии для поддержания нормальной оксигенации. Более того, ингаляционные анестетики подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, при этом перфузия плохо вентилируемых или коллабированных альвеол не будет снижаться в должной мере. Многие анестетики снижают сердечный выброс и доставку кислорода.

Снижение доставки кислорода к тканям частично компенсируется за счет того, что анестезия снижает уровень метаболизма и, следовательно, потребности в кислороде на величину порядка 15%. Искусственная вентиляция устраняет работу дыхания и снижает потребности в кислороде еще на 6%. Анестетики не оказывают влияния на способность гемоглобина переносить кислород.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КИСЛОРОДА В ПРАКТИКЕ

Концентрация вдыхаемого кислорода

Эффективность оксигенации во время анестезии снижается вследствие гиповентиляции и внутрилегочного шунтирования («венозное примешивание»). Обычно поддержание фракции вдыхаемого кислорода на уровне 25–30% является эффективной мерой, направленной на поддержание P_aO₂ на нормальном уровне, когда гипоксемия вызывается шунтированием (рисунок 7).

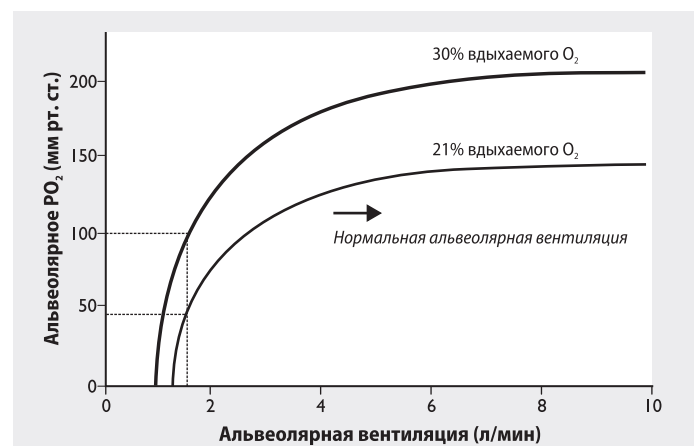


Рисунок 7. Влияние минутного объема альвеолярной вентиляции (V_A) на PO₂ в альвеолах (P_AO₂)

При постоянном потреблении кислорода со скоростью 200 мл/мин показано изменение P_AO₂ при FiO₂ 21% (тонкая линия) и FiO₂ 30% (толстая линия). Пунктирной линией показано влияние повышения FiO₂ при альвеолярной вентиляции 1,5 л/мин

Хотя нормальное значение P_aO_2 при возросшем легочном шунтировании может быть восстановлено и поддерживаться за счет повышенной фракции вдыхаемого кислорода, приходится отметить, что при значениях легочного шунта более 30% эта мера перестает быть эффективной (рисунок 8).

Во время поддержания анестезии фракция вдыхаемого кислорода при имеющейся возможности должна всегда быть равной или превышать 30% для компенсации гиповентиляции и легочного шунта, сопровождающих анестезию. У пациентов с риском снижения доставки (анемия, снижение сердечного выброса) или повышенным потреблением кислорода (лихорадка) может потребоваться дальнейшее увеличение фракции вдыхаемого кислорода.

Преоксигенация

Небольшие запасы кислорода в организме пациента, дышащего окружающим воздухом, объясняет быстрое падение сатурации во время апноэ (например, после индукции анестезии, при ларингоспазме или обструкции верхних дыхательных путей). Преоксигенация подразумевает дыхание 100% кислородом в течение трех минут через плотно прижатую к лицу маску, соединенную с дыхательным контуром наркозного аппарата. Это время необходимо для вытеснения азота из ФОЕ легких кислородом (денитрогенизация) в условиях спонтанной нормовентиляции. Хотя анестезия вызывает неизбежное снижение ФОЕ, дополнительный запас кислорода в легких обеспечивает необходимый резерв на период апноэ, особенно когда речь идет о быстрой последовательной индукции или риске трудной интубации. У пациентов с исходно низкой ФОЕ (новорожденные, беременные, полные пациенты) или низким содержанием гемоглобина и, следовательно, уменьшенным запасом кислорода десатурация протекает особенно быстро — преоксигенация у них имеет особую значимость и должна проводиться со всей тщательностью!

Экстренные ситуации

При возникновении любого внезапного нарушения течения анестезии первое, что требуется сделать еще до определения причины, — дать 100% кислород. Это один из ключевых подходов к неотложной терапии острых нарушений дыхания и кровообращения.

Аноксические смеси газов

Если по ошибке пациенту дана 100% закись азота, снижение P_aO_2 происходит значительно быстрее, чем при апноэ. Снижение P_aO_2 до критических значений произойдет быстрее чем за 10 секунд! Это происходит потому, что кислород, зарезервированный в легких и крови, быстро вымывается с каждым вдохом газовой смеси, не содержащей кислород. Таким образом, снижение P_aO_2 произойдет быстрее, чем в случае, если бы он просто прекратил поступать и использовался на покрытие метаболических потребностей организма (250 мл/мин). Современные аппараты для анестезии имеют встроенные устройства, предупреждающие непреднамеренную подачу 100% N_2O .

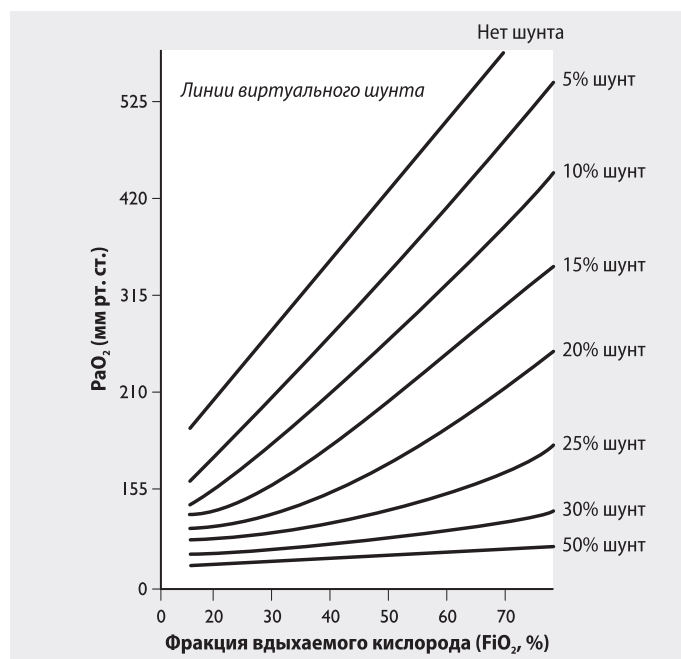


Рисунок 8. Эффект повышения FiO_2 (горизонтальная ось) на значение P_aO_2 (вертикальная ось) на фоне шунтирования различной степени тяжести. Можно видеть, что повышение FiO_2 при очень высокой фракции шунта (более 50% от величины сердечного выброса) не оказывает влияния на P_aO_2

Диффузионная гипоксия

Закись азота в 40 раз лучше растворяется в крови, чем азот. При прекращении подачи закиси азота в конце анестезии она в течение 2–3 минут в больших количествах продолжает диффундировать в альвеолы из крови. Если пациент дышит окружающим воздухом, присутствие в газовой смеси закиси азота и азота в альвеолах снижает P_aO_2 . Это явление называется диффузионной гипоксией и может быть устранено путем повышения концентрации O_2 в альвеолах за счет подачи 100% кислорода на протяжении 2–3 минут после прекращения подачи закиси азота.

Кислородотерапия в послеоперационном периоде

После обширных оперативных вмешательств повышенное примешивание неоксигенированной, венозной крови (нарушения V/Q — шунт, и закрытие дыхательных путей), а также аномальный ответ на гипоксию сохраняются на протяжении периода длительностью до трех суток. Послеоперационная гиповентиляция — частое явление, которое может возникать вследствие остаточного действия средств общей анестезии, использования опиоидов, боли или обструкции дыхательных путей. Озноб в раннем послеоперационном периоде повышает потребление кислорода. Оксигенотерапия в послеоперационном периоде необходима всем пациентам, находящимся без сознания (в палате пробуждения), при ознобе, гиповентиляции и риске развития сердечно-сосудистых нарушений (ИБС).

В послеоперационном периоде, в палате типично развитие сонных обструктивных эпизодов, которые ведут к критическому снижению сатурации вследствие перечисленных выше факторов. Причиной этих нарушений

обычно являются опиоиды и изменение структуры сна, возникающие на вторую-третью ночь после операции. После обширных операций риск развития гипоксемии распространяется и на послеоперационный период. Всем пациентам следует назначить кислород, так как легкий цианоз не всегда легко распознать, особенно у пациентов с анемией. Особенно важно проводить кислородотерапию на протяжении первых суток после операции, и в частности у пациентов высокого риска (например, ИБС). Следует также обеспечить адекватное обезболивание, особенно после абдоминальных и торакальных вмешательств, когда велик риск поверхностного дыхания. При использовании опиоидных анальгетиков следует ожидать гиповентиляции, и в связи с чем мониторинг сатурации (S_pO_2) является непреложным правилом.

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ КИСЛОРОДА

Предполагалось, что использование высоких концентраций кислорода (90–100%) на протяжении длительного периода (несколько суток) может вызвать повреждение легких. Этот факт вызывает определенные сомнения и не должен становиться преградой к использованию кислорода при терапии тяжелой гипоксии. Высокие концентрации кислорода провоцируют коллапс альвеол с низким V/Q отношением. Кислород быстро абсорбируется из этих альвеол, и, если это единственный вдыхаемый газ, недостаточно вентилируемые альвеолы

спадаются (абсорбционное ателектазирование). При использовании кислородно-воздушной смеси присутствие медленно абсорбируемого азота предотвращает коллапс альвеол. Таким образом, можно считать оправданным назначение минимальной концентрации кислорода, позволяющей достигнуть адекватной оксигенации.

В редких случаях оксигенотерапия может подавлять вентиляцию у пациентов, страдающих тяжелыми формами хронической обструктивной болезни легких. При хронической задержке CO_2 в организме некоторые из больных теряют чувствительность к углекислому газу, в связи с чем регуляция дыхания у них полностью основана на сохраненной чувствительности к P_aO_2 . В такой ситуации при подаче высоких концентраций кислорода гипоксическая регуляция дыхания может становиться несостоятельной, что может закончиться остановкой дыхания. На практике такие ситуации редки — в любом случае, целесообразно постепенно титровать FiO_2 с целью достижения реалистичного, «рабочего» уровня оксигенации. У этих пациентов насыщение гемоглобина кислородом целесообразно поддерживать на уровне умеренной гипоксии (S_aO_2 90–94%).

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Nunn JF. Applied Respiratory Physiology (3rd Edition). Butterworth's 1987.
2. West JB. Respiratory Physiology (4th Edition). Williams and Wilkins 1990.

Транспорт углекислого газа

Г. Дж. Артурс*, М. Судхакар

*E-mail: gja@arthurs40.freeserve.co.uk

ВВЕДЕНИЕ

Углекислый газ образуется в митохондриях в результате клеточного метаболизма. Количество CO_2 будет зависеть от скорости метаболизма и относительного количества углеводов, жиров и белков, претерпевающих расщепление. В результате темп образования CO_2 составляет в покое при смешанном питании около 200 мл/мин. Этот объем соответствует 80% поглощенного кислорода, что дает респираторный коэффициент, равный 0,8 (респираторный коэффициент, RQ — соотношение между темпом образования CO_2 и темпом потребления кислорода). При чистой углеводной диете респираторный коэффициент равен 1, в случае же изолированного поступления жиров его значение составит около 0,7.

ТРАНСПОРТ CO_2 КРОВЬЮ

Углекислый газ переносится из тканей к легким с кровью тремя способами:

- 1) в растворенном виде,
- 2) в виде угольной кислоты (вода — буфер),
- 3) в связанном с белками виде (в частности, с гемоглобином).

Приблизительно 75% CO_2 транспортируется эритроцитами и 25% в плазме. Относительно небольшое количество в плазме связано с отсутствием в ней карбоангидразы, таким образом, процесс ассоциации (соединения) CO_2 с водой будет ограничен. Плазма не играет значимой роли в буферных процессах, и связь CO_2 с ее белками незначительна.

Существуют различия между общим объемом CO_2 , переносимым в каждой из форм, и степенью освобождения в легких, которая будет зависеть, таким образом, от типа транспорта. Например, в растворенном виде транспортируется лишь 5% CO_2 от общего количества, но приблизительно 10% из общего объема выдыхаемого CO_2 относится к этой форме. Всего 10% CO_2 находится в связи с белком, в частности, с гемоглобином, что, однако, будет давать 30% от выдыхаемого объема.

Растворенный углекислый газ

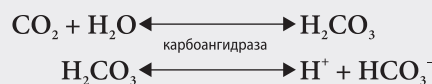
Углекислый газ в 20 раз лучше растворяется в воде, чем кислород, что соответствует

закону Генри, гласящему, что количество молекул газа в растворе пропорционально его парциальному давлению на границе с жидкостью. При 37 °C коэффициент растворимости CO_2 составляет 0,0308 ммоль/литр/мм рт. ст. (или 0,231 ммоль/л/кПа).

Растворимость повышается по мере снижения температуры: при 37 °C растворимость будет составлять 0,5 мл/кПа в 100 мл крови. Парциальное давление CO_2 в артериальной и смешанной венозной крови составляет соответственно 40 мм рт. ст. (5,3 кПа) и 46 мм рт. ст. (6,1 кПа). Таким образом, артериальная кровь будет содержать около 2,5 мл растворенного CO_2 на 100 мл, а венозная крови — 3 мл на 100 мл. При сердечном выбросе 5 л/мин осуществляется транспорт 150 мл растворенного CO_2 к легким, из которого 25 мл (около 16%) будет удаляться с выдохом. В связи с высокой растворимостью и диффузионными способностями парциальные давления CO_2 в альвеолярном газе и конечно-капиллярной крови легочного русла будут практически одинаковыми. Даже при выраженном легочном шунтировании, достигающем 50%, градиент между конечно-капиллярным и артериальным PCO_2 будет составлять около 3 мм рт. ст. (0,4 кПа).

Угольная кислота

Углекислый газ взаимодействует с водой с образованием угольной кислоты; эта реакция ускоряется ферментом карбоангидраза. Затем угольная кислота может свободно диссоциировать (уравнение 1):



Карбоангидраза присутствует во многих органах, включая глазное яблоко, почки и головной мозг. Однако в контексте транспорта CO_2 для нас важно присутствие этого фермента в эритроцитах. По мере образования угольной кислоты она с легкостью диссоциирует, при этом соотношение между H_2CO_3 и HCO_3^- составляет 1 : 20 (уравнение 2):

Содержание

Углекислый газ переносится с кровью из тканей в легкие тремя способами: 1) в растворенном виде, 2) в виде угольной кислоты (вода выступает в роли буфера) и 3) в связи с белками, в частности, гемоглобином. При концентрации гемоглобина 150 г/л, а PCO_2 в смешанной венозной крови 46 мм рт. ст. и в артериальной — 40 мм рт. ст. литр крови содержит соответственно 520 и 480 мл CO_2 . Эффекты, связанные с образованием CO_2 в тканях, включают повышение плазменной концентрации ионов хлора, повышение среднего корпускулярного объема эритроцитов и снижение кислотности гемоглобина по сравнению с его оксигенированной формой.

G. J. Arthurs

Consultant Anaesthetist
Maelor Hospital
Wrexham LL13 7TD, UK

M. Sudhakar

Prince Charles Hospital
Merthyr Tydfil CF47 9DT, UK

$$\frac{\text{CO}_2}{\text{H}_2\text{CO}_3} = \frac{1000}{1} \quad \frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{HCO}_3^-} = \frac{1}{20}$$

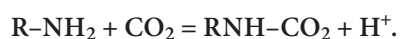
Углекислый газ и вода свободно диффундируют в эритроциты и конвертируются в угольную кислоту, которая затем диссоциирует с образованием ионов водорода и бикарбоната. Ионы водорода не проходят через клеточные мембраны, но диффузия CO_2 не ограничена. Подобная ситуация могла бы привести к нарастанию внутриклеточной концентрации ионов водорода и бикарбоната, росту осмолярности и размера клетки, что закончилось бы ее разрывом. Однако мембрана эритроцита обеспечивает диффузию ионов бикарбоната в плазму в обмен на ионы хлора — феномен, известный как **хлоридный сдвиг** (равновесие Гиббса—Доннана (*Gibbs—Donnan*) или эффект Гамбургера (*Hamburger*)). Транспортный протеин клеточной мембраны эритроцитов, облегчающий хлоридный сдвиг, носит название $\text{Band3}[\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-]$.

Образование ионов водорода в эритроцитах могло бы также мешать превращениям и образованию ионов бикарбоната. Однако ионы водорода с легкостью связываются с восстановленным гемоглобином, который образуется после освобождения кислорода в тканях, посредством чего свободные ионы водорода удаляются из раствора. Кислотность восстановленного гемоглобина (HbR или HbH) ниже, чем оксигенированного (HbO_2), что также имеет отношение к **эффекту Хэлдэйна** (*Haldane*), который объясняет тот факт, что при данном уровне PCO_2 содержание углекислого газа в деоксигенированной крови выше, чем в оксигенированной.

В результате перемещения хлоридных ионов в эритроциты и буферного связывания ионов водорода восстановленным гемоглобином происходит небольшое повышение внутриклеточной осмолярности. Это ведет к поступлению воды в эритроциты и набуханию клеток, что может быть измерено посредством оценки среднего корпускулярного объема (MCV). При прохождении эритроцитов через капилляры легких эти изменения претерпевают обратное развитие.

Связывание CO_2 гемоглобином и прочими белками

Углекислый газ быстро присоединяется к нейтральной (не несущей электрического заряда) терминальной аминогруппе (R-NH_2) с образованием карбаминных соединений (уравнение 3):



Для большинства белков в соединение с CO_2 вступает только терминальная аминогруппа. При взаимодействии с гемоглобином процесс образования карбоксигемоглобина имеет отличия. Восстановленный гемоглобин является единственным белком, который может эффективно связывать ионы водорода при физиологическом значении pH , что объясняется высоким содержанием в его составе аминокислоты гистидина, с имидазольной группой которой связываются ионы H^+ . Около 30% CO_2 , покидающего организм с выдыхаемой газовой смесью, поступает в легкие в связанном с гемоглобином виде.

Количество CO_2 , находящегося в крови в виде карбаминных соединений, невелико, но именно оно отвечает за треть градиента между содержанием CO_2 в артериальной и венозной крови. Эффект Хэлдэйна отражает различия в содержании CO_2 между оксигенированным и восстановленным гемоглобином при постоянном значении PCO_2 . Этот эффект отчасти обусловлен способностью гемоглобина связывать ионы водорода и в определенной мере объясняется тем фактом, что восстановленный гемоглобин вступает в связь с CO_2 в 3,5 раза активнее, чем его окисленная форма.

Сродство различных форм гемоглобина к CO_2 , монооксиду углерода (CO) и кислороду варьирует. Углекислый газ легко вступает в связь с гемоглобином с образованием карбаминной связи при более низком парциальном давлении, чем кислород. Однако гемоглобин переносит менее четверти от общего количества CO_2 и практически 98% кислорода. Напротив, фетальный гемоглобин, образование которого связано с замещением β -цепей на γ -цепи, способен связывать кислород при более низком парциальном давлении. Монооксид углерода проявляет более высокий аффинитет к гемоглобину, чем кислород, и будет вытеснять его из связи с гемоглобином.

ТРАНСПОРТ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В ТКАНЯХ

Схема транспорта CO_2 в тканях показана на рисунке 1. При взаимодействии CO_2 с водой образуется угольная кислота. Эта реакция протекает очень медленно в плазме, но быстро в эритроцитах в связи с наличием там фермента карбоангидразы. Угольная кислота (H_2CO_3) диссоциирует с образованием ионов H^+ и HCO_3^- , что ведет к повышению концентрации этих ионов в эритроцитах. В то время как ионы бикарбоната могут покидать эритроциты, ионы водорода не способны пройти через клеточную мембрану. С целью поддержания правила электронейтральности место ионов бикарбоната занимают ионы хлорида (Cl^-), поступающие из плазмы. Ионы водорода вместе с тем захватываются восстановленным гемоглобином. Наличие имидазольной группы аминокислоты гистидина, которой богат гемоглобин, значительно повышает его буферную емкость, что не может быть обеспечено прочими аминокислотами. Подобная буферная емкость становится возможной благодаря

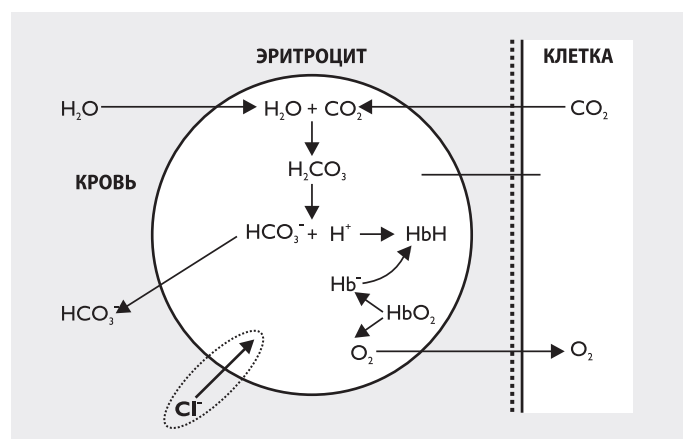


Рисунок 1. Транспорт газов на уровне тканей. Выделен хлоридный сдвиг

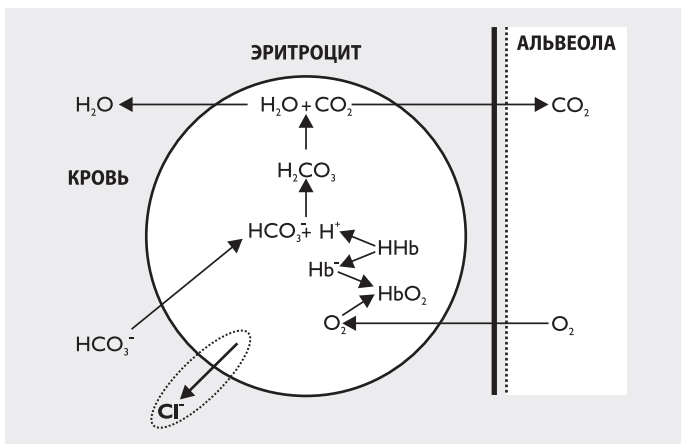
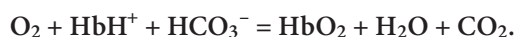


Рисунок 2. Газообмен на альвеолярном уровне

содержанию 38 гистидиновых остатков в каждом из четырех тетрамеров гемоглобина. Константа диссоциации имидазольных групп зависит от состояния гема, входящего в состав каждого из тетрамеров. При повышении кислотности связь между гемоглобином и кислородом ослабляется, при этом восстановление гемоглобина обеспечивает защелачивание имидазольной группы. На уровне тканей окисленные имидазольные группы ослабляют сродство к кислороду, тогда как ионы водорода нейтрализуются гемоглобином, который начинает проявлять более щелочные свойства.

ТРАНСПОРТ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В ЛЕГКИХ

Связывание кислорода с гемоглобином облегчается при защелачивании гистидиновых групп: аффинитет гема к кислороду повышается по мере освобождения CO_2 (уравнение 4), что является одной из причин эффекта Бора (Bohr):



Освобождение гемоглобина сдвигает равновесие реакции в пользу образования и выведения CO_2 . Концентрация HCO_3^- снижается по мере накопления и элиминации CO_2 (рисунок 2).

КРИВЫЕ ДИССОЦИАЦИИ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Кривая диссоциации углекислого газа устанавливает связь между PaCO_2 (в мм рт. ст. или кПа) и количеством углекислого газа, переносимого с кровью (мл) (рисунок 3). Количество растворенного CO_2 и бикарбоната будет варьировать в зависимости от PCO_2 , но не зависит от состояния гемоглобина. Однако количество карбаминогемоглобина в значительной мере определяется оксигенацией гемоглобина и в меньшей степени PCO_2 .

Парциальное давление CO_2 в смешанной венозной крови составляет ≈ 46 мм рт. ст. (6,1 кПа), в артериальной крови ≈ 40 мм рт. ст. (5,3 кПа). Общее содержание CO_2 в венозной и артериальной крови составляет соответственно 520 и 480 мл/л. Кривая диссоциации CO_2 характеризуется более линейной формой по сравнению с кривой диссоциации оксигемоглобина (O_2Hb).

Рисунок 4 иллюстрирует различия между содержанием в крови кислорода и углекислого газа по мере

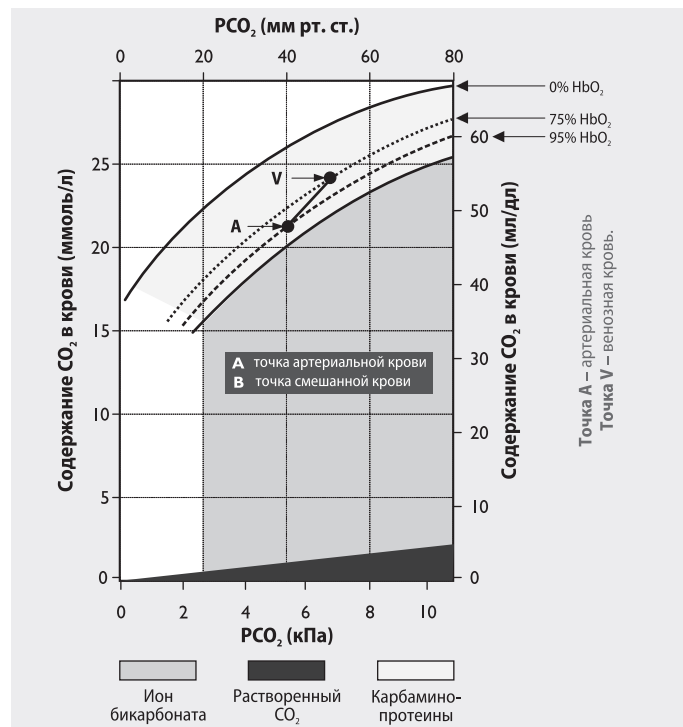
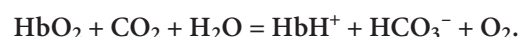


Рисунок 3. Диаграмма транспорта CO_2 в цельной крови

изменения их парциального давления. Показанное соотношение подчеркивает, что содержание CO_2 повышается на протяжении всего периода роста его парциального давления. Кривая содержания кислорода растет более круто, но только до того момента, когда происходит полное насыщение гемоглобина – после этой точки наблюдается незначительный рост, связанный с незначительным повышением растворенного O_2 .

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ АРТЕРИАЛЬНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВЬЮ

Различия между артериальной и венозной кровью суммированы на рисунке 5 и в таблице 1. Высокое содержание CO_2 в венозной капиллярной крови снижает аффинитет гемоглобина к кислороду, приводя к его высвобождению в тканях.¹ При этом происходит сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (эффект Бора), а деоксигенированный гемоглобин связывает большее количество CO_2 по сравнению с оксигенированным (эффект Хэлдэйна). Высвобождение кислорода в капиллярном русле приводит к усилению щелочных свойств молекулы гемоглобина (становится более сильным акцептором протонов). Таким образом, гемоглобин повышает количество CO_2 , переносимого с венозной кровью (уравнение 4):



Каждая молекула CO_2 , поступающая в эритроцит, повышает внутриклеточное осмотическое давление посредством роста концентрации ионов HCO_3^- или Cl^- . Как следствие, происходит увеличение объема эритроцитов, что объясняет более высокое значение гематокрита венозной крови, которое на 3% выше, чем артериальной. При сравнении с артериальной, венозную кровь также отличают более высокая концентрация HCO_3^- и сниженная концентрация хлоридов.

Таблица 1. Нормальные значения pH и транспорт углекислого газа в артериальной и венозной крови (1 ммоль = 22,32 мл)

Показатель	Артериальная кровь		Смешанная венозная кровь		Артериовенозная разница	
Цельная кровь						
pH	7,4		7,36		-0,033	
PCO ₂ (мм рт. ст. / кПа)	40 / 5,3		46 / 6,1		+6,0 / +0,8	
Общее содержание CO ₂ (ммоль/л / мл/л)	21,5 / 480		23,3 / 520		+1,8 / +40	
Плазма	ммоль/л	мл/л	ммоль/л	мл/л	ммоль/л	мл/л
Растворенный CO ₂	1,2	25	1,4	30	+0,2	+5,0
Угльная кислота	0,0017	-	0,0020	-	+0,0003	-
Ион бикарбоната	24,4	-	26,2	-	+1,8	-
Карбамино-CO ₂	незначительно		незначительно		незначительно	
Общее содержание	25,6	-	27,6	-	+2,0	-
Эритроцитарная фракция	ммоль/л	мл/л	ммоль/л	мл/л	ммоль/л	мл/л
Растворенный CO ₂	0,44	10	0,51	12	+0,07	+2
Ион бикарбоната	5,88	130	5,92	132	+0,04	+2
Карбамино-CO ₂	1,10	25	1,7	38	+0,6	+13
Плазменная фракция	ммоль/л	мл/л	ммоль/л	мл/л	ммоль/л	мл/л
Растворенный CO ₂	0,66	15	0,76	18	+0,1	+3
Ион бикарбоната	13,42	300	14,41	320	+0,99	+20
Общее содержание в 1 л крови	21,5	480	23,3	520	+1,8	+40

ЗНАЧЕНИЕ pH ЭРИТРОЦИТОВ

Полное восстановление гемоглобина ведет к повышению pH крови на 0,03. При снижении сатурации на 25% pH повышается на 0,007 (при постоянном PCO₂). Если PCO₂ повышается на 6 мм рт. ст. (0,8 кПа), что соответствует артериовенозной разности, происходит снижение значения pH на 0,04. Конечный эффект этих изменений — падение pH на 0,033 (с 7,4 до 7,36).

ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ЧЕРЕЗ ЛЕГКИЕ

В легочных капиллярах эритроциты высвобождают CO₂, что сопровождается повышением сродства гемоглобина к кислороду.

Оксигенированный гемоглобин связывает меньшее количество ионов водорода, что ведет к «защелачиванию»

молекулы, но снижение PCO₂ и сдвиг ионов хлорида и бикарбоната компенсируют эти изменения, «защелачивая» молекулу гемоглобина. Выведение воды уменьшает средний корпускулярный объем (MCV), что сопровождается снижением гематокрита. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево (эффект Бора). В плазме артериальной крови концентрация ионов хлора выше, а бикарбоната ниже, чем в венозной.

РОЛЬ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В ЭЛИМИНАЦИИ КИСЛОТ

Каждую минуту из организма удаляется с дыханием около 200 мл углекислого газа, что является эквивалентным выведению 12–13 молей ионов водорода за сутки.² В то же время pH мочи колеблется в интервале 4,5–8,0. Даже при pH = 4,0 с мочой может быть выведено не более 10⁻⁴ моль/л ионов H⁺. Таким образом, при образовании 3 литров мочи за сутки этот путь вносит относительно

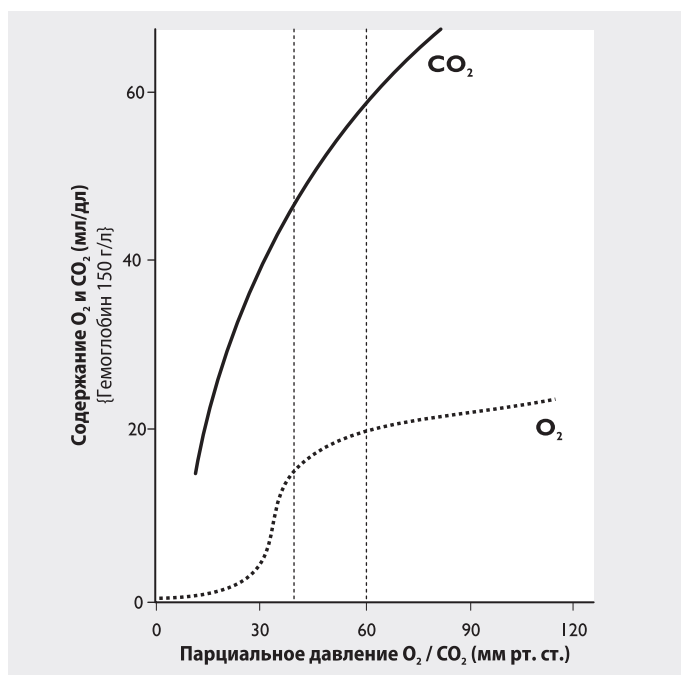


Рисунок 4. Кривые диссоциации CO₂ и O₂

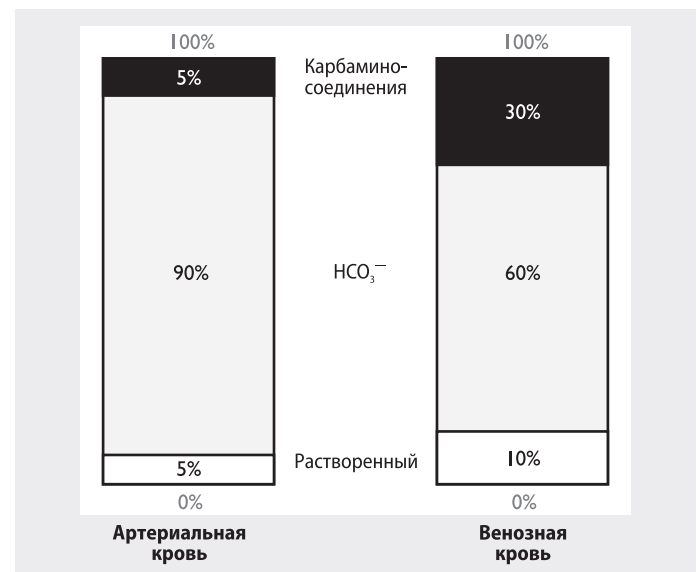


Рисунок 5. Распределение углекислого газа в артериальной и венозной крови

небольшой вклад в элиминацию ионов водорода. Тем не менее, с мочой могут быть удалены ионы фосфата и сульфата, которые не могут быть конвертированы в CO_2 .

ЭФФЕКТЫ АПНОЭ

Общее содержание CO_2 в организме, включая ионы бикарбоната, составляет около 120 литров, что в 100 раз превышает содержание кислорода. При наступлении апноэ и полной задержке CO_2 темп нарастания PCO_2 будет составлять 3–6 мм рт. ст./мин (0,4–0,8 кПа/мин). Произойдет быстрое выравнивание PCO_2 в альвеолярном газе и венозной крови: альвеолярное PCO_2 поднимется с 40 до 46 мм рт. ст., а PO_2 за минуту снизится со 105 мм рт. ст. до 40 мм рт. ст. Как следствие, у пациента быстро развивается гипоксемия. Если выполнена

преоксигенация 100% кислородом, PO_2 в альвеолах будет оставаться на уровне 100 мм рт. ст. с поддержанием сатурации на уровне 100% в течение нескольких минут. Каждую минуту из альвеолярного пространства будет поглощаться около 250 мл O_2 с одновременным стабильным повышением PaCO_2 . Спустя 5 минут в состоянии апноэ его значение будет приближаться к 75 мм рт. ст. (10 кПа), что будет сопровождаться соответствующим падением pH.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. West JB. Respiratory Physiology, 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
2. Ganong WF. Review of Medical Physiology, 21st Ed. Lange Medical Books, 2003.
3. Nunn JF. Respiratory Physiology, 5th Ed. Butterworth Heinemann, 1999.

Мозговой кровоток и внутричерепное давление

Лиза Хилл*, Карл Гвиннат

* E-mail: lambpie10@hotmail.com

МОЗГОВОЙ КРОВОТОК

Особенность головного мозга состоит в том, что он способен переносить недостаточность кровоснабжения (ишемию) лишь очень небольшой период времени. Это связано с тем, что практически всю энергию (АТФ) нейроны вырабатывают за счет окислительного метаболизма субстратов, таких как глюкоза и кетоновые тела, при этом возможности использования анаэробного метаболизма в мозге весьма ограничены. Без кислорода энергозависимые процессы останавливаются, что ведет к необратимым клеточным повреждениям, если мозговой кровоток не будет быстро восстановлен (обычно в течение 3–8 минут). Таким образом, для обеспечения постоянной доставки кислорода и питательных веществ, а также удаления продуктов метаболизма необходимо поддерживать адекватный мозговой кровоток.

Мозговой кровоток (МК) зависит от ряда факторов, которые можно разделить на две широкие группы:

- 1) факторы, нарушающие церебральное перфузионное давление,
- 2) факторы, изменяющие радиус мозговых сосудов.

Взаимосвязь факторов может быть охарактеризована с помощью уравнения Гагена—Пуазейля (см. ниже), которое описывает ламинарный поток несжимаемой жидкости с однородной вязкостью (так называемая Ньютоновская жидкость) через цилиндрическую трубку с постоянным поперечным сечением. И хотя кровь не соответствует всем этим критериям, на уровне капилляров для нее характерен ламинарный ток.

Уравнение Гагена—Пуазейля

$$\text{Церебральный кровоток} = \frac{\Delta P \times \pi \times r^4}{8 \times \eta \times l},$$

где ΔP — мозговое перфузионное давление; r — радиус сосудов; η — вязкость крови; l — длина трубки (кровеносного сосуда); π — константа (3,14).

Некоторые факты и цифры

- Мозговой кровоток в среднем составляет 50 мл/100 г/мин (варьирует от 20 мл/100 г/

мин в белом веществе мозга до 70 мл/100 г/мин в сером веществе).

- Средний вес мозга взрослого составляет 1400 граммов, или 2% от общей массы тела. Таким образом, несложно рассчитать, что МК составляет около 700 мл/мин, или 15% от сердечного выброса в покое.
- Это отражает высокое потребление кислорода мозгом — 3,3 мл/100 г/мин (50 мл/мин суммарно), что составляет 20% от общего потребления кислорода в организме. Данный показатель получил название «скорость потребления кислорода мозгом» (*cerebral metabolic rate for oxygen* — $CMRO_2$). Этот показатель выше в сером веществе и изменяется в зависимости от электрической активности коры мозга.

ЦЕРЕБРАЛЬНОЕ ПЕРФУЗИОННОЕ ДАВЛЕНИЕ

Перфузия головного мозга зависит от градиента давлений между артериями и венами, получившего название «церебральное перфузионное давление» (ЦПД, CPP). **Перфузионное давление** представляет собой разность среднего артериального давления ($AD_{\text{СРЕД}}$) и среднего венозного мозгового давления. Последний показатель достаточно сложно измерить, поэтому его заменяют близким по сути, но гораздо легче измеряемым показателем — **внутричерепным давлением (ВЧД)**.

$$\text{ЦПД} = \text{AD}_{\text{СРЕД}} - \text{ВЧД}.$$

Среднее артериальное давление может быть рассчитано как сумма диастолического АД и $\frac{1}{3}$ пульсового АД (разность между систолическим и диастолическим АД). Среднее АД составляет около 90 мм рт. ст., тогда как ВЧД значительно ниже — в среднем 13 мм рт. ст.

ЦПД в норме составляет около 80 мм рт. ст.

Очевидно, что ЦПД будет изменяться в случае воздействия факторов, влияющих на $AD_{\text{СРЕД}}$ или ВЧД. Кровопотеря вызывает гипотензию, снижает $AD_{\text{СРЕД}}$, и ЦПД (как следствие, у пациентов с тяжелым шоком снижается уровень сознания), в то время как внутримозговая гематома повышает ВЧД, также приводя

Содержание

Череп здорового взрослого человека представляет собой костную коробку фиксированного объема, содержащую головной мозг, кровь и спинномозговую жидкость (СМЖ). Понимание того, как эти компоненты взаимодействуют, важно для проведения анестезии как у относительно здоровых пациентов, так и при внутричерепной патологии. Эти факторы будут рассмотрены в двух разделах, посвященных мозговому кровотоку и внутричерепному давлению.

Lisa Hill

Specialist Registrar in Anaesthesia, Royal Oldham Hospital Lancashire OL1 2JH, UK

Carl Gwinnutt

Consultant Neuroanaesthetist, Hope Hospital Salford M6 8HD, UK

к снижению ЦПД (см. ниже). Таким образом, при сочетании вышеперечисленных факторов мы можем наблюдать критическое снижение ЦПД и повышение риска возникновения ишемии. Повышение ЦПД, как правило, является результатом увеличения АД_{СРЕД.}, тогда как вклад понижения ВЧД незначителен, исключая патологические процессы, характеризующиеся очень высоким ВЧД. В интактном головном мозге, несмотря на изменения АД_{СРЕД.} (сон, физическая активность и т. д.), МК остается постоянным в широких пределах изменения ЦПД. Это возможно благодаря процессу, получившему название «ауторегуляция» (см. ниже).

РЕГУЛЯЦИЯ ДИАМЕТРА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Можно выделить четыре основных фактора, участвующих в этом регуляторном механизме:

- 1) метаболизм головного мозга,
- 2) концентрации CO_2 и O_2 ,
- 3) ауторегуляция,
- 4) нейрогуморальные факторы.

Радиус артерий головного мозга является важным параметром, учитывая его влияние на МК. Увеличение радиуса (вазодилатация) приводит к увеличению объема крови в мозге, что, в свою очередь, повышает ВЧД и снижает ЦПД. Таким образом, очень важно, учитывая все вышесказанное, поддерживать баланс, адекватно регулируя диаметр артерий.

Метаболизм головного мозга

Изменения МК и метаболизма часто сопровождают друг друга. Локальное или глобальное повышение метаболических потребностей быстро удовлетворяется путем повышения МК и доставки необходимых субстратов, и наоборот (часто такое состояние называют отношением поток-метаболизм, рисунок 1). Предполагается, что эти изменения контролируются несколькими вазоактивными метаболическими медиаторами, такими как H^+ , K^+ , CO_2 , аденозин, промежуточными продуктами гликолиза, фосфолипидами и их метаболитами, а по недавним данным также оксидом азота (NO).

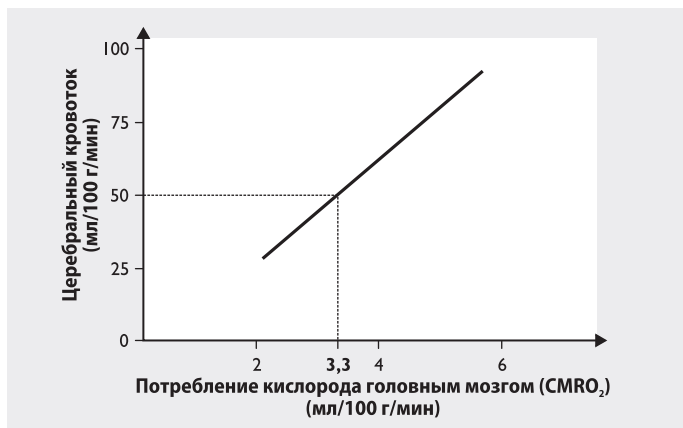


Рисунок 1. Отношение между мозговым кровотоком и скоростью потребления кислорода мозгом (CMRO₂). Нормальные значения мозгового кровотока и CMRO₂ представлены пунктирной линией

Концентрация углекислого газа и кислорода

При нормальном значении артериального давления парциальное давление CO_2 в артериальной крови (PaCO₂) и МК взаимосвязаны практически линейно. В результате подобной связи при PaCO₂ 80 мм рт. ст. (10,6 кПа) МК практически удваивается. При достижении этой точки, ввиду максимального расширения артериол, дальнейшее увеличение МК становится невозможным. Напротив, при PaCO₂ равном 20 мм рт. ст. (2,7 кПа) кровотока снижается практически вдвое — при этом достигается максимальная степень вазоконстрикции (рисунок 2) и в случае дальнейшего снижения PaCO₂ кровотока более не изменяется. Эти эффекты регулируются сложной и взаимосвязанной системой медиаторов. Начальный стимул — снижение внеклеточного значения pH достигается за счет повышения PaCO₂. В дальнейшем каскаде реакций участвуют оксид азота, простаноиды, циклические нуклеотиды, калиевые каналы. Как результат, достигается снижение концентрации внутриклеточного кальция, который выступает в роли конечного вазоактивного медиатора.

Тонус артериол определяет в какой степени PaCO₂ будет изменять МК. Умеренная гипотензия нарушает ответ мозгового кровотока на изменения PaCO₂, а выраженная гипотензия и вовсе блокирует эту реакцию.

Ответ мозгового кровотока на изменения PaCO₂ может быть использован для ведения пациентов с повышенным ВЧД, например, после травматического повреждения головного мозга. Гипервентиляция снижает уровень PaCO₂ и вызывает вазоконстрикцию мозговых сосудов (уменьшает их радиус), а следовательно, снижает объем мозгового кровотока и ВЧД. Однако если PaCO₂ снижен избыточно, то вызванная вазоконстрикция может привести к критическому снижению мозгового кровотока, вплоть до возникновения или углубления ишемии участков мозга. Очевидно, что необходимо избегать гиперкапнии и последующей вазодилатации, приводящей к повышению ВЧД. Таким образом, для того, чтобы предотвратить повышение ВЧД, PaCO₂ необходимо поддерживать на низком или нормальном уровне (35–40 мм рт. ст., 4,7–5,3 кПа). Вместе с тем чувствительность к CO_2 может быть утрачена в поврежденных участках головного мозга. Утрата чувствительности сосудов к CO_2 также ассоциируется с неблагоприятным

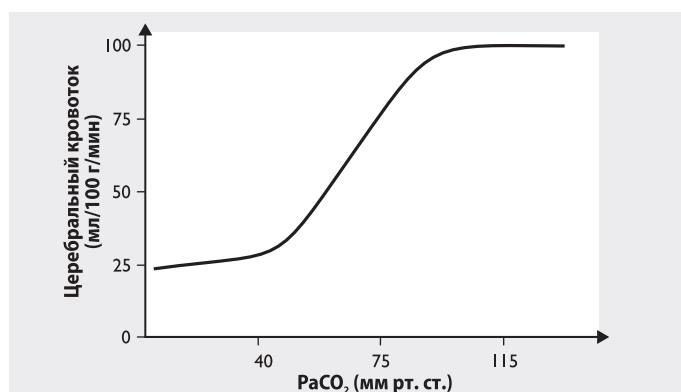


Рисунок 2. Мозговой кровотока и PaCO₂

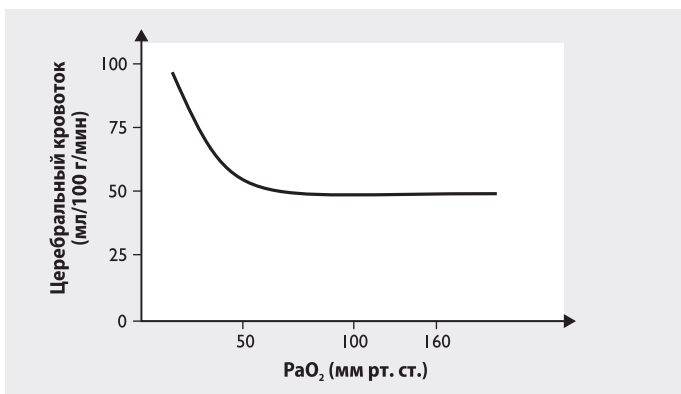


Рисунок 3. Отношение между мозговым кровотоком и PaO₂. Парциальное давление O₂ незначительно влияет на МК в условиях нормоксии. Церебральная перфузия мозга усиливается лишь при снижении PaO₂ ниже 50 мм рт. ст. (6,6 кПа)

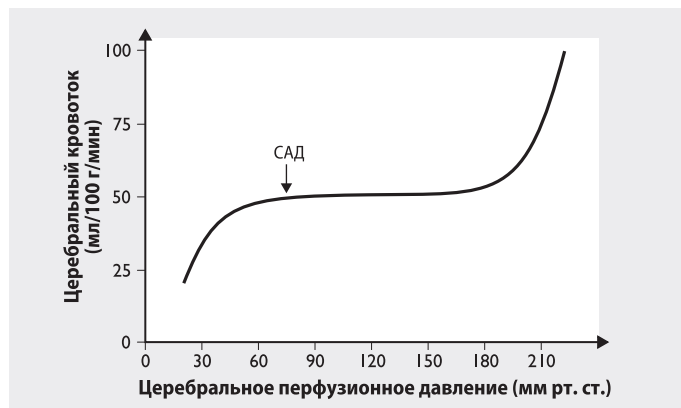


Рисунок 4. Взаимосвязь между церебральным кровотоком и церебральным перфузионным давлением. При хронической гипертензии кривая смещается вправо

прогнозом для пациентов с тяжелым повреждением головного мозга. Важно, что реакция мозговых сосудов на CO₂ обычно сохраняется во время ингаляционной анестезии (вплоть до достижения 1 МАК), а значит, может быть использована для контроля ВЧД и набухания мозга во время операции. Кислород слабо влияет на радиус артериальных сосудов при обычном в клинических условиях парциальном давлении.

Мозговой кровоток повышается при снижении PaO₂ ниже 50–55 мм рт. ст. (6,7 кПа), что позволяет доставке кислорода к мозгу оставаться на постоянном уровне. Гипоксия действует непосредственно на ткань мозга, вызывая высвобождение аденозина и в некоторых случаях простаноидов, что вносит значимый вклад в развитие вазодилатации сосудов мозга. Кроме того, гипоксия воздействует на гладкомышечную мускулатуру мозговых сосудов, приводя к гиперполяризации и снижению обратного захвата кальция — оба этих механизма также усиливают вазодилатацию.

Ауторегуляция

Головному мозгу необходим постоянный кровоток при различных уровнях артериального давления, что достигается с помощью процесса ауторегуляции. Стимул для ауторегуляции — ЦПД, но не среднее АД. У здорового взрослого человека (ВЧД < 10 мм рт. ст.) ЦПД и АД_{СРЕД.} очень близки и МК остается постоянным при ЦПД 60–160 мм рт. ст. (рисунок 4.). Чем выше ВЧД, тем больше ЦПД будет отличаться от среднего АД, и необходимо использовать формулу для его расчета. Кривая ауторегуляции смещается вправо у пациентов с хронической гипертензией и влево — у новорожденных и маленьких детей (положение приближается к нормальному в процессе взросления).

Ауторегуляция, скорее всего, является миогенным механизмом, суть которого заключается в том, что гладкая мускулатура сосудов сокращается в ответ на повышение напряжения стенки сосуда, а при снижении степени напряжения, наоборот, расслабляется. При достижении нижней границы ауторегуляции расслабление сосудов достигает максимума; ниже этого уровня происходит коллапс сосудов и пассивное падение МК

вместе со снижением среднего АД. На верхней границе ауторегуляции вазоконстрикция выражена максимально. Ее превышение может привести к тому, что повышенное давление вызовет расширение сосудов, приводя к повышению МК и повреждению гематоэнцефалического барьера. В процесс ауторегуляции при низком давлении могут быть вовлечены такие метаболические медиаторы, как аденозин. Как и прочие механизмы, изменяющие просвет сосудов, ауторегуляция также влияет на перфузию мозга и церебральный объем крови.

Ауторегуляция давления может быть нарушена при многих патологических состояниях, например, у пациентов с опухолью головного мозга, субарахноидальным кровоизлиянием, инсультом или травматическими повреждениями. Потеря мозговым кровотоком способности к ауторегуляции может произойти либо по причине повреждения контролирующей системы (т. е. мозговых сосудов), либо связующих механизмов, вовлеченных в управление гемодинамикой на уровне мозга. В этом случае МК становится зависимым от давления и небольшие изменения среднего АД могут приводить к выраженным сдвигам МК и объема крови в головном мозге.

Нейрогуморальные факторы

Отличительная особенность мозгового кровотока состоит в относительно слабой гуморальной и автономной регуляции сосудистого тонуса. При симпатической стимуляции и гипертензии возникает вазоконстрикция, защищающая головной мозг за счет смещения кривой ауторегуляции вправо. Парасимпатические нервы вызывают вазодилатацию, что может играть роль в развитии гипотензии и реперфузионного повреждения (например, после остановки сердца).

Прочие факторы

Вязкость крови

Параметр, напрямую связанный с гематокритом. При снижении вязкости МК возрастает (см. уравнение Гагена—Пуазейля). Однако это влечет за собой снижение кислородной емкости крови. Значение гематокрита, при котором достигается наилучший баланс между скоростью кровотока и кислородной емкостью крови, составляет около 30%.

Температура

Скорость церебрального потребления O_2 снижается на 7% на 1 °С снижения температуры тела с параллельным снижением МК. При 27 °С МК составляет примерно 50% от нормального. При 20 °С МК уже 10% от нормального. Снижение $CMRO_2$ является тем фактором, который помогает пациентам с гипотермией перенести длительный период сниженного МК без ишемических повреждений, например, во время проведения искусственного кровообращения. В результате вазоконстрикции МК и ВЧД снижаются. Лечебную гипотермию пытались использовать для контроля повышенного ВЧД, однако проведенные клинические исследования не показали улучшения исхода заболевания.

Препараты

Мозговой метаболизм можно изменять (снижать), а следовательно, такие показатели, как МК, ВЧД и объем крови в головном мозге, также могут быть снижены. Введение барбитуратов (тиопентал) используется для снижения ВЧД после травматического повреждения ГМ, однако эффект от их введения не очень убедителен.

Препараты для анестезии оказывают значимое влияние на мозговые сосуды; летучие анестетики вызывают снижение напряжения гладкой мускулатуры сосудистой стенки, приводя к вазодилатации и повышению МК. Интересно, что многие из новых препаратов (изофлюран, севофлюран) также снижают активность нейронов и метаболические потребности, что может вести к разрыву зависимости «кровоток–метаболизм». Этот эффект зависит от концентрации ингаляционного анестетика. Вазодилатация может быть купирована умеренной гипервентиляцией со снижением $PaCO_2$ до нижней границы нормы 30–34 мм рт. ст. (4,0–4,5 кПа) без выраженного риска развития церебральной ишемии.

ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Внутричерепное давление является важным физиологическим показателем — оно оказывает влияние на ЦПД. В норме ВЧД колеблется от 5 до 13 мм рт. ст. Так как этот показатель сильно зависит от положения тела, за нулевую отметку при измерении ВЧД обычно принимается отверстие наружного слухового прохода.

Некоторые факты и цифры

- Содержимое черепной коробки включает мозг (80%, 1400 мл), кровь (10%, 150 мл) и спинномозговую жидкость (10%, 150 мл).

Таблица 1. Сравнение состава плазмы и спинномозговой жидкости (СМЖ)

Состав	Плазма	СМЖ
Мочевина (ммоль/л)	2,5–6,5	2,0–7,0
Глюкоза* (ммоль/л)	3,0–5,0	2,5–4,5
Натрий (ммоль/л)	136–148	144–152
Калий (ммоль/л)	3,8–5,0	2,0–3,0
Кальций (ммоль/л)	2,2–2,6	1,1–1,3
Хлорид (ммоль/л)	95–105	123–128
Бикарбонат (ммоль/л)	24–32	24–32
Протеин (г/л)	60–80	0,2–0,4

* При исследовании натощак.

- Полость черепа — ригидная структура, поэтому увеличение объема одного из вышеперечисленных компонентов должно быть компенсировано уменьшением других (одного или нескольких), в противном случае произойдет увеличение ВЧД (рисунок 5). Для того чтобы описать это явление, часто используется термин «податливость» (комплаинс), но более точным термином является «эластичность», величина, обратная податливости (изменение давления на единицу изменения объема).
- Компенсаторные механизмы включают в себя отток СМЖ в спинномозговой канал, повышенную резорбцию СМЖ, а также компрессию венозных синусов. Эти механизмы уменьшают жидкостный объем содержимого черепа.

СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ

Спинномозговая жидкость (СМЖ) представляет собой специализированную внеклеточную среду, находящуюся в желудочках и субарахноидальном пространстве, где выполняет ряд функций.

Функции спинномозговой жидкости

- Механическая защита за счет «гидравлической изоляции» («плавучесть») головного мозга. Низкий удельный вес СМЖ (1,007) уменьшает эффективный вес мозга с 1,4 кг до 47 г (закон Архимеда). Уменьшение массы снижает инерцию мозга и защищает от деформирующих воздействий, обусловленных силами ускорения и торможения.
- СМЖ обеспечивает постоянство окружающей среды для обеспечения нормальной работы нейронов.
- СМЖ важна для регуляции процесса дыхания, зависящего от состояния КЩР.
- СМЖ предоставляет среду переноса питательных веществ, которые переносятся в процессе активного транспорта через гематоэнцефалический барьер.

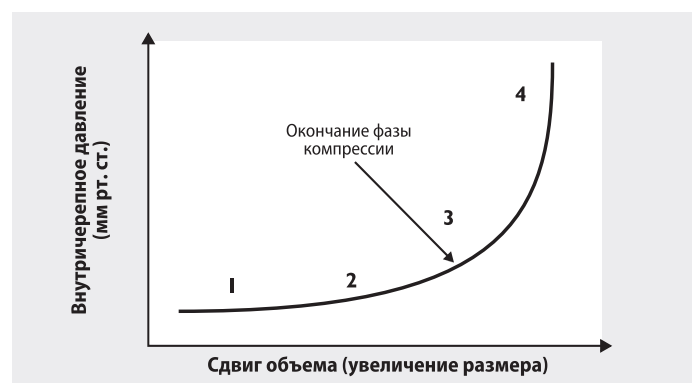


Рисунок 5. Кривая эластичности ВЧД (изменение давления на единицу изменения объема)

Фаза 1–2 — фаза компенсации. При увеличении одного из внутричерепных компонентов в объеме другие свой объем уменьшают, что позволяет сохранить ВЧД неизменным.

Фаза 3–4 — фаза декомпенсации. При истощении компенсаторных механизмов даже небольшое увеличение одного из внутричерепных компонентов в объеме ведет к значительному росту ВЧД.

Наклон кривой зависит от того, объем какого внутричерепного компартмента первично нарастает. Если это кровь или СМЖ, которые практически несжимаемы — наклон кривой более крутой. При увеличении же в объеме вещества мозга (опухоль, отек) наклон кривой становится не таким резким, поскольку этот компартмент хорошо сжимается

Таблица 2. Состояния, вызывающие рост внутричерепного давления

Вещество мозга	Кровь	Спинномозговая жидкость
<ul style="list-style-type: none"> • Опухоли. • Отек мозга в результате травмы, инфекции, инсульта, гипонатриемии, гипертензивной энцефалопатии, острой печеночной недостаточности, синдрома Рейо. • Абсцесс мозга. • Ушиб мозга 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутричерепные и субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные и эпидуральные гематомы. • Артериолярная дилатация в результате гипоксемии, гиперкапнии, влияния анестетиков, гипертермии, припадков, гипотензии. • Венозная дилатация в результате применения высокого ПДКВ, кашля, напряжения, сердечной недостаточности, тромбоза венозного синуса, положения с опущенным головным концом, сдавления шеи тугими вязками 	<ul style="list-style-type: none"> • Гидроцефалия. • Менингеальные заболевания. • Опухоль хориоидальных сплетений

Спинномозговая жидкость вырабатывается со скоростью 0,3–0,4 мл/мин (500 мл/сутки) в хориоидальных сплетениях боковых, третьего и четвертого желудочков. Продукция СМЖ происходит путем фильтрации плазмы через фенестрированные капилляры, после чего осуществляется активный транспорт воды и растворенных веществ через эпителиальные клетки барьера «кровь–СМЖ». Последний не следует путать с гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), который содержит эндотелиальные клетки, связанные друг с другом при помощи плотных соединений, способствующих защите головного мозга от соединений, находящихся в кровеносном русле. Образование СМЖ зависит от ЦПД — при его снижении ниже 70 мм рт. ст. отмечается параллельное уменьшение продукции СМЖ, поскольку кровоток в мозговых и хориоидальных сплетениях снижается.

После выработки СМЖ циркулирует в системе желудочков и субарахноидальном пространстве, чему способствуют ритмичные движения ресничек клеток эпандимы. За резорбцию СМЖ в кровоток отвечают главным образом ворсинки и грануляции паутинной оболочки (Пахионовы грануляции). Движущей силой резорбции является разность давлений СМЖ и венозной крови. Обструкция путей циркуляции СМЖ, ее гиперпродукция или неадекватная резорбция ведут к возникновению гидроцефалии.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ПОВЫШАЮЩИЕ ОБЪЕМ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ СТРУКТУР

Каждый из трех внутричерепных компонентов (кровь, мозг, СМЖ) может увеличивать свой размер и объем (таблица 2).

ЭФФЕКТЫ ПОВЫШЕННОГО ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

При повышении ВЧД перфузионное давление мозга может в конечном итоге снизиться до такой степени, что перфузия мозга полностью прекращается, что влечет за собой смерть мозга. Еще до наступления такого финала мозг может «вклиниваться» (дислокация мозговых структур в естественные или искусственные каналы).

Являясь по сути патологическим компенсаторным механизмом, дислокационные процессы направлены на поддержание нормального кровотока в головном мозге.

1) **Вклинение височной доли** (субтенториальная дислокация) под намет мозжечка (вклинение крючка гиппокампа) — вызывает паралич III пары черепно-мозговых нервов (расширение зрачка на стороне поражения (ипсилатерально) и отклонение глаз вниз и кнаружи).

- 2) **Вклинение ножек мозжечка** через большое затылочное отверстие (тонзиллярное вклинение). Давление на ствол мозга вызывает рефлекс Кушинга — гипертензия, брадикардия и дыхание Чейна–Стокса (периодическое дыхание).
- 3) **Подсерповидное (субфальксное) вклинение** возникает, когда поясная извилина на медиальной поверхности лобной доли смещается относительно срединной линии под свободный край серпа мозга. Возможно сдавление передней мозговой артерии.
- 4) **Восходящее или мозжечковое вклинение** случается при наличии большого объема или повышенного давления в задней черепной ямке. Мозжечок смещается вверх, в отверстие намета, что вызывает значимую компрессию верхней части ствола мозга.

КАК МОЖНО ПОВЛИЯТЬ НА ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ?

Первичное повреждение головного мозга возникает непосредственно в момент травмы, это состояние неизбежно, если не принять грамотные превентивные меры. **Основная цель лечебных мероприятий, проводимых после формирования первичного повреждения — предотвратить или максимально ограничить вторичные нарушения.** Последние могут быть связаны со снижением доставки кислорода в результате гипоксемии (низкое PaO_2) или анемии, уменьшением мозгового кровотока вследствие гипотензии или снижения сердечного выброса, а также факторов, вызывающих повышение ВЧД и снижение ЦПД.

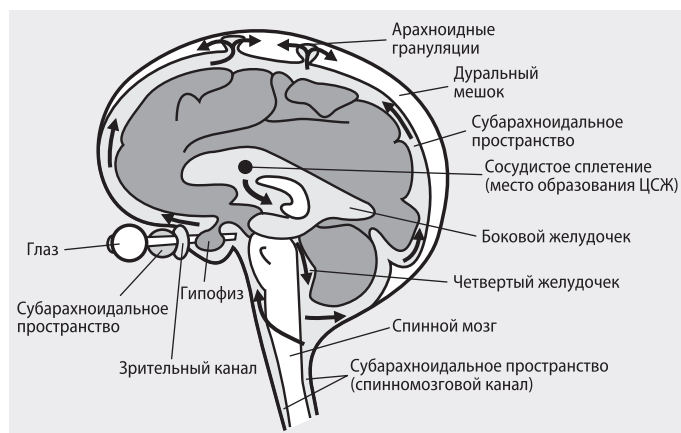


Рисунок 6. Производство, циркуляция и резорбция спинномозговой жидкости

Продукция главным образом происходит в хориоидальных сплетениях боковых желудочков. Спинномозговая жидкость циркулирует в субарахноидальном пространстве, где через арахноидальные грануляции и ворсинки происходит ее резорбция. При повышении ВЧД давление, передающееся через зрительный нерв, вызывает отек сосочка

Таблица 3. Подходы к снижению внутричерепного давления

Уменьшение объема мозговой ткани	Уменьшение объема крови	Уменьшение объема СМЖ
<ul style="list-style-type: none"> Резекция опухоли, дренирование абсцесса. Стероиды (особенно дексаметазон) для уменьшения выраженности отека. Маннитол и/или фуросемид для снижения внутриклеточного объема. Гипертонический раствор NaCl для снижения внутриклеточного объема. Декомпрессионная краниотомия для высвобождения внутричерепного объема 	<ul style="list-style-type: none"> Эвакуация гематомы. Артериальное русло: избегать гипоксемии, гиперкапнии, гипертермии, вазодилаторов, гипотензии. Барбитуровая кома для уменьшения CMRO₂ и объема мозгового кровотока. Венозное русло: положение пациента с поднятым на 30° головным концом, предупреждать излишнее сдавливание шеи (вязки, избыточная ротация), избегать высоких значений ПДКВ, обструкции дыхательных путей, катетеризации вен шеи (яремная вена) 	<ul style="list-style-type: none"> Постановка наружного желудочкового дренажа или вентрикулоперитонеального шунта для снижения объема СМЖ (более длительная процедура)

Тактика ведения включает в себя следующие начальные мероприятия:

- поддержание проходимости дыхательных путей и защита шейного отдела позвоночника при травме,
- поддержание адекватного дыхания и оксигенации,
- поддержание адекватного АД и ЦПД.

После осуществления начальных мероприятий необходимо использовать ряд дополнительных мероприятий, направленных на снижение ВЧД и поддержание адекватного ЦПД. Методы, которые могут быть использованы для снижения ВЧД, направлены на уменьшение объема одного или нескольких внутричерепных компартментов (таблица 3).

Часто необходимо увеличить АД медикаментозным путем — при помощи вазоконстрикторов, таких как метараминол или норадrenalин (требуется центральный венозный доступ). Черепно-мозговая травма сопровождается нарушением ауторегуляции МК, при этом снижение АД (на фоне действия препаратов или кровопотери) ведет к дилатации мозговых сосудов и повышению церебрального кровотока. В свою очередь увеличение кровенаполнения мозга ведет к повышению ВЧД и дальнейшему снижению ЦПД — возникает порочный круг. Таким образом, повышение среднего АД нередко позволяет снизить ВЧД.

ИЗМЕРЕНИЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Для измерения ВЧД традиционно используют вентрикулостомию, или наружный желудочковый дренаж, что подразумевает катетеризацию бокового желудочка через небольшое отверстие в черепе (трефинация). Сигнал измеряется путем оценки давления, передающегося при помощи столба жидкости. Вентрикулостомия также позволяет дренировать СМЖ, что может быть эффективной мерой, направленной на снижение ВЧД. В настоящее время ВЧД измеряется путем введения какого-либо измерительного устройства (например, миниатюрного трансдюсера) в ткань мозга (**интрапаренхиматозный доступ**). Кроме того, можно использовать **эпидуральный доступ**, однако он не обеспечивает достаточной точности при резких изменениях ВЧД.

Нормальная кривая ВЧД имеет трехфазную форму, в которой самый высокий первый пик, а второй и третий прогрессивно снижаются. Когда комплайнс нарушен, то

второй и третий пики обычно становятся выше первого. Кроме того, при измененном комплайнсе и повышенном ВЧД могут появляться увеличенные, патологические волны. В 1960 году Лундберг (*Lundberg*) описал три типа аномальных волн ВЧД, которые получили название волны А, В и С. Тем не менее для расчета ЦПД чаще используют среднее значение ВЧД.

При невозможности прямого измерения ВЧД его можно оценить клинически и поддерживать АД_{СРЕД.} на уровне, необходимом для поддержания ЦПД:

- вялый, апатичный пациент (шкала комы Глазго 9–13 баллов) — ВЧД ≈ 20 мм рт. ст.;
- оценка по шкале комы Глазго ≤ 8 баллов — ВЧД ≈ 30 мм рт. ст.

ИЗМЕРЕНИЕ АДЕКВАТНОСТИ МОЗГОВОЙ ПЕРФУЗИИ

Это достаточно трудная процедура, поскольку в идеале адекватность перфузии мозга должна оцениваться на клеточном уровне. Именно тогда можно оценить, получают ли нейроны адекватное количество кислорода и питательных веществ. Предположения относительно адекватности перфузии могут быть сделаны на основании оценки ряда показателей. Первые пять методов могут быть использованы в клинических условиях и зачастую являются компонентом мультимодального мониторинга у пациентов с ЧМТ. Последние представленные методики достаточно инвазивны, поэтому область их применения ограничивается исследованиями.

- Измерение ВЧД и подсчет ЦПД (наиболее часто используемый метод).
- Измерение сатурации гемоглобина в верхней луковиче яремной вены (S_{JV}O₂, обычно 65–75%). Отражает баланс между доставкой кислорода к головному мозгу и CMRO₂. Низкое значение S_{JV}O₂ является надежным маркером гипоперфузии мозга.
- Транскраниальная доплерография, позволяющая измерить скорость кровотока в головном мозге и оценить церебральный кровоток.
- Микродиализ — прямое измерение содержания глюкозы, пирувата, лактата, глицерола, глутамата (метаболические показатели).
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — оценивает распределение меченой воды в головном мозге для выявления метаболической активности.

- Функциональная магнитно-резонансная томография.
- Принцип, основанный на математическом уравнении Кети—Шмидта для определения МК с использованием инертного газа-носителя (^{133}Xe).
- Ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS) используется для измерения оксигенации в отдельных областях мозга.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990; **30**: 933–941.
2. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; **83**: 949–962.
3. Cormio M *et al.* Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. *J Neurosurg* 1999; **90**: 9–15.

Вегетативная нервная система: основы анатомии и физиологии

Оливер Пратт, Карл Гвинннатт* и Сара Бэйквелл

*E-mail: carl.gwinnutt@srht.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

Многие функции организма протекают без какого-либо сознательного «надзора» за ними со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Например, мы не должны помнить, что нам нужно переварить пищу после того, как она съедена, или то, что нам следует потеть, когда слишком жарко. Эти процессы контролируются на бессознательном, автономном уровне. За этот компонент регуляции отвечает одна из ветвей нервной системы — вегетативная, или автономная, нервная система (ВНС). Эта система контролирует большинство органных систем организма путем реализации последовательных нервных рефлексов. Эфферентное звено ВНС может брать начало как на уровне ЦНС, так и периферических нервных образований. Эфферентное звено может быть разделено на симпатический и парасимпатический отделы, имеющие функциональные и структурные различия. Наблюдаемые эффекты деятельности ВНС зависят от ряда нейротрансмиттеров и нескольких типов рецепторов, следовательно, она представляет важную точку приложения фармакологических препаратов.

АФФЕРЕНТНЫЕ ПУТИ

Хотя ВНС ориентирована преимущественно в эфферентном направлении и отвечает за передачу импульсов от ЦНС к периферии — системам органов, она также получает информацию по афферентным каналам (передача сведений от периферии к ЦНС) посредством рефлекторных дуг, которые реализованы в пределах систем, выделенных ниже.

Вегетативная нервная система

Афферентные нейроны ВНС отвечают за передачу висцеральной сенсорной информации и регуляцию вазомоторных и дыхательных рефлексов. Примером этих систем являются барорецепторы и хеморецепторы каротидного синуса и дуги аорты, которые играют важную роль в регуляции ЧСС, АД и дыхательной активности. Афферентные волокна обычно достигают ЦНС в составе крупных автономных нервов, таких как блуждающий нерв, а также ветвей спланхического или тазового

сплетений. Вместе с тем афферентные ноцицептивные волокна кровеносных сосудов могут входить в состав соматических нервов.

Прочие отделы центральной нервной системы

Примером является вазовагальный рефлекс, возникающий в ответ на ожидание пункции сосудов у пациентов, испытывающих страх перед медицинскими манипуляциями.

ЭФФЕРЕНТНЫЕ ПУТИ

Эфферентное звено нейрональных автономных рефлексов обеспечивается специфическими первичными вегетативными нервами (преганглионарные нервы), которые переключаются в автономных ганглиях посредством синаптической передачи на вторичные, или постганглионарные, волокна. Именно эти постганглионарные волокна опосредуют желаемый эффект в органе-мишени. В эфферентное звено может быть также вовлечена соматическая нервная система (например, кашель или рвота). Простые рефлексы полностью реализуются в пределах заинтересованного органа, в то время как сложные — контролируются высшими вегетативными центрами, расположенными в ЦНС, и в частности в гипоталамусе.

На основании анатомических и функциональных особенностей в эффекторном звене ВНС могут быть выделены два отдела — симпатическая и парасимпатическая нервная система. Эти отделы имеют как структурные, так и функциональные различия.

В целом симпатический отдел ВНС может рассматриваться как «система выживания», направленная на реализацию универсальной дилеммы биологической реакции самосохранения — «нападать или убежать». Стимуляция сердечно-сосудистой системы выражается в повышении силы (положительный инотропный эффект) и частоты (положительный хронотропный эффект) сердечных сокращений, что ведет к увеличению сердечного выброса и перераспределению кровотока к жизненно важным органам и скелетной мускулатуре. Параллельно наблюдается повышение активности ЦНС и стимуляция респираторного

Содержание

Вегетативная нервная система частично или полностью контролирует деятельность различных органов и состояние гомеостаза. В целом действие вегетативной нервной системы реализуется через непроизвольные и относительно быстрые нейрогенные рефлексы. Среди ключевых целей регуляции — сила и частота сердечных сокращений, констрикция и дилатация кровеносных сосудов, сокращение и расслабление гладкой мускулатуры различных органов, аккомодация зрения, размеры зрачка и активность секреции экзокринных и эндокринных желез.

Oliver Pratt
Specialist Registrar,
Department of
Anaesthesia
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK

Carl Gwinnutt
Consultant,
Department of
Anaesthesia
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK

Sarah Bakewell
Consultant,
Gloucestershire Royal
Hospital
Great Western Road
Gloucester GL1 3NN, UK

драйва. Активность процессов в спланхической области (ЖКТ) снижается.

Напротив, парасимпатическая нервная система повышает активность органов брюшной полости (спланхический регион). Происходит подавление активности сердечно-сосудистой системы, что проявляется снижением ЧСС и сердечного выброса с перераспределением кровотока в висцеральную зону. Параллельно снижается активность дыхательной системы и ЦНС.

СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Как симпатический, так и парасимпатический отделы ВНС представлены миелинизированными преганглионарными волокнами, которые образуют синаптические соединения с постганглионарными волокнами. Последние, напротив, не имеют миелинового покрытия, но именно они непосредственно отвечают за иннервацию эффекторного органа. Синаптические контакты обычно группируются в скопления, носящие название ганглии. Большинство органов получают иннервацию от обоих отделов ВНС, которые, как правило, отвечают за противоположные эффекты. Например, блуждающий нерв замедляет ЧСС, в то время как синаптические волокна учащают сердечный ритм и усиливают сократимость. Воздействие разных отделов ВНС на некоторые органы, такие, например, как слюнные железы, может быть сходным.

Симпатическая нервная система

Помимо тесной функциональной связи с ЦНС, симпатический отдел ВНС близок с ней анатомически. Ганглии симпатического отдела сливаются с образованием симпатической цепочки, которая прилегает к позвоночному столбу на большей части его протяженности. Тела нейронов, образующих преганглионарные симпатические волокна, расположены в промежуточно-латеральной колонне серого вещества спинного мозга (боковой рога) на уровне от первого грудного до второго

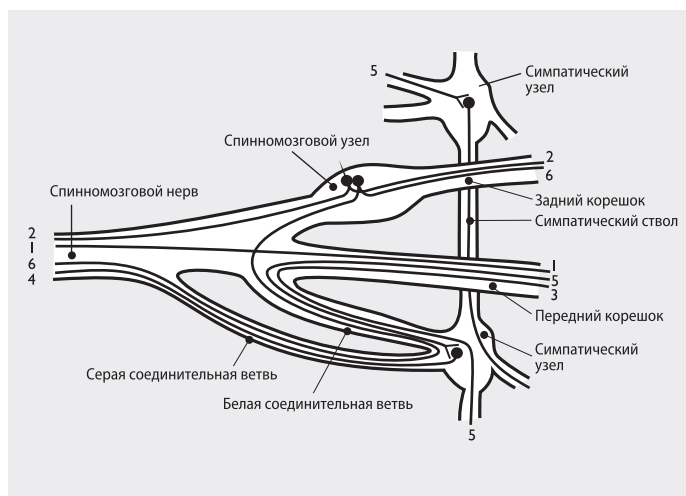


Рисунок 1. Анатомия симпатической нервной системы на спинальном уровне

Цифрами отмечены: 1 — соматический эфферент; 2 — соматический афферент; 3 — симпатический эфферент (преганглионарные волокна); 4 — симпатический эфферент (постганглионарные волокна); 5 — симпатический эфферент, идущий в нисходящем направлении на более низкий уровень симпатической цепочки; 6 — симпатический афферент

поясничного позвонков (T₁–L₂). Покидая спинной мозг, эти волокна следуют на небольшое расстояние в составе первичных вентральных ветвей смешанных спинальных нервов (передний спинномозговой корешок) и проходят в симпатические ганглии через белые соединительные ветви (рисунок 1). Ганглии большей своей частью сгруппированы в две паравертебральные цепочки (симпатические ганглионарные цепи), лежащие в переднебоковом направлении по отношению к телам позвонков и простирающиеся от шейного уровня до крестца. В синаптической цепочке волокна образуют синапс — отсюда берут начало немиелинизированные постганглионарные волокна, которые вновь присоединяются к спинальным нервам при помощи серых соединительных ветвей (коммуниканты). Далее постганглионарные волокна обычно следуют к эффекторным органам, но некоторые из них еще до образования синапса направляются в восходящем или нисходящем направлении — на другие уровни симпатической цепи (см. 5 на рисунке 1). Таким образом, преганглионарные волокна относительно короткие, а постганглионарные обычно длиннее.

Парасимпатическая нервная система

Парасимпатические нервные волокна покидают ЦНС в составе черепно-мозговых и крестцовых нервов. Краниальные волокна берут начало в специфических моторных парасимпатических ядрах ствола мозга. Они входят в состав III (глазодвигательный), VII (лицевой), IX (языкоглоточный) и XII (блуждающий) пар черепно-мозговых нервов. Далее волокна следуют в толще нерва к ганглиям, которые, как правило, располагаются в отдалении от нейроаксиальных структур — ближе к эффекторному органу. Клетки ганглиев могут быть хорошо организованы (сплетение мышечной оболочки кишечника) или же диффузно рассредоточены (мочевой пузырь, кровеносные сосуды). В отличие от симпатического отдела вегетативной нервной системы, парасимпатические преганглионарные волокна значительно длиннее, чем постганглионарные.

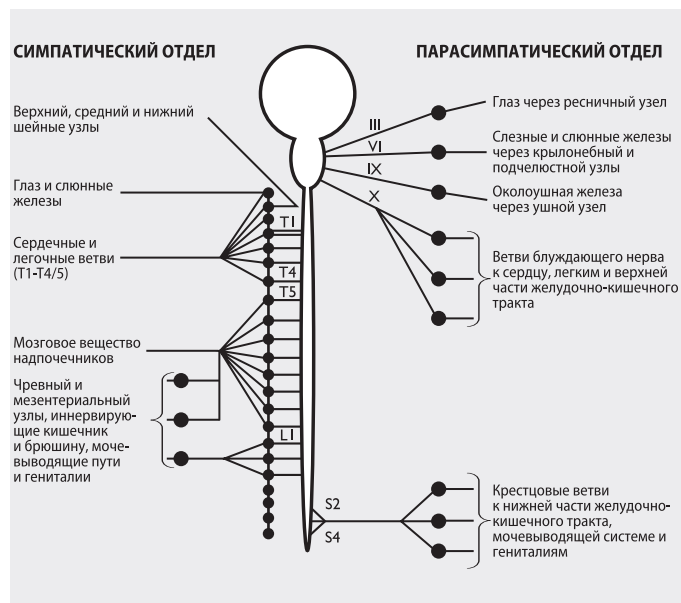


Рисунок 2. Анатомия вегетативной нервной системы

Таблица 1. Влияние вегетативной нервной системы на различные органы и системы

Орган	Симпатическая стимуляция		Парасимпатическая стимуляция
	Эффект	Рецептор	Эффект
Сердце	Повышение ЧСС	β_1 (и β_2)	Снижение ЧСС
	Усиление силы сокращений	β_1 (и β_2)	Снижение силы сокращений
	Снижение скорости проведения	–	Повышение скорости проведения
Артерии	Констрикция	α_1	Дилатация
	Дилатация	β_2	
Вены	Констрикция	α_1	
	Дилатация	β_2	
Легкие	Релаксация бронхов	β_2	Бронхоконстрикция, усиление секреции бронхиальных желез
Желудочно-кишечный тракт	Ослабление моторики	β_2	Усиление моторики
	Сокращение сфинктеров	α	Расслабление сфинктеров
Печень	Гликогенолиз	β_2 и α	Синтез гликогена
	Глюконеогенез	β_2 и α	
	Липолиз	β_2 и α	
Почки	Секреция ренина	β_2	
Мочевой пузырь	Расслабление детрузора	β_2	
	Сокращение сфинктера	α	
Матка	Сокращение беременной матки	α	
	Релаксация матки*	β_2	
Глаз	Дилатация зрачка	α	Сокращение зрачка (миоз), Усиление секреции слезных желез
Слюнные железы**	Секреция вязкой слюны	α	Секреция водянистой слюны

* Беременной и небеременной матки; ** околоушные и подчелюстные слюнные железы.

Крестцовые преганглионарные волокна выходят за пределы ЦНС в составе вентральных ветвей спинальных нервов S₂–S₄ и образуют тазовые спланхнические нервы, которые следуют к ганглиям, расположенным в непосредственной близости от эффекторных органов.

Черепно-мозговые нервы III, VII и IX пар влияют на размер зрачка и секрецию слюнных желез, в то время как блуждающий нерв (X пара) несет парасимпатические волокна к сердцу, легким, желудку, верхнему отделу кишечника и мочеточнику. Сакральные (крестцовые) волокна образуют тазовые сплетения, отвечающие за автономную иннервацию дистального отдела ободочной кишки, прямой кишки, мочевого пузыря и органов репродуктивной системы (например, матка). Базовая структура ВНС представлена на рисунке 2.

Существующие между двумя отделами ВНС анатомические отличия имеют огромное клиническое значение, в частности, для анестезиолога. Различные методы анестезии могут оказывать более или менее выраженное воздействие на активность симпатических и парасимпатических нервных структур. Хорошей иллюстрацией является спинальная анестезия. Спинальный блок временно прерывает сигнал, поступающий по симпатическим эфферентам от области поражения (вмешательства), что влечет за собой вазодилатацию и прекращение потоотделения на уровне вовлеченных дерматомов. Если блок распространен настолько, что захватывает симпатические волокна, идущие к сердцу (T₁–T₄), наблюдается блокада инотропного и хронотропного драйва, что сопровождается снижением сердечного выброса и прогрессирующей гипотензией. Парасимпатическая иннервация сердца (блуждающий нерв) находится вне зоны

действия анестетика, что ведет к некомпенсированной парасимпатической стимуляции и брадикардии.

ФИЗИОЛОГИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Для того чтобы ориентироваться в функциональных особенностях ВНС и возможных мишенях фармакотерапии, необходимо обладать базовыми знаниями в отношении механизма действия нейротрансмиттеров и рецепторов, играющих интегрирующую роль в работе этого отдела нервной системы.

Как и в случае прочих нейрональных образований, конечные эффекты ВНС опосредованы нейротрансмиттерами, которые высвобождаются нейронами. Преганглионарные волокна симпатического и парасимпатического отделов секретируют ацетилхолин, мишенью которого являются никотиновые рецепторы (см. ниже), преобладающие в вегетативных ганглиях. Симпатические постганглионарные волокна главным образом адренергические. Они секретируют норадреналин и в редких случаях — адреналин. Как норадреналин, так и адреналин относятся к группе катехоламинов и образуются путем многоступенчатого синтеза из незаменимой аминокислоты фенилаланина. Кроме того, на этапах синтеза этих соединений образуется дофамин. Эффект стимуляции постганглионарных волокон зависит от типа рецепторов, расположенных на клетках эффекторного органа, — обычно они представлены α - и β -адренорецепторами. Эффект стимуляции будет прекращаться за счет обратного захвата норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями, где происходит инактивация этого нейротрансмиттера при участии фермента моноаминоксидазы в митохондриях. Помимо

этого, имеет место локальное расщепление норадреналина с помощью энзима катехол-О-метилтрансферазы.

Особый случай в отношении симпатического отдела ВНС представляет собой иннервация мозгового вещества надпочечников. Эта область отвечает на нервные импульсы холинэргических преганглионарных симпатических волокон секрецией гормонов. Соответствующие волокна симпатической системы не образуют синаптических соединений в пределах синаптической ганглионарной цепочки. Таким образом, надпочечники иннервируются напрямую — преганглионарными волокнами, которые, как уже было сказано, способны секретировать только ацетилхолин. Такая особенность клеток мозгового вещества надпочечников позволяет рассматривать их как видоизмененный вегетативный ганглий, но благодаря существующему дополнительному пути ферментации большая часть норадреналина будет превращаться в адреналин. В ситуациях, связанных с физическим или психическим стрессом, секреция адреналина надпочечниками значительно возрастает.

Парасимпатические постганглионарные волокна высвобождают ацетилхолин. Большая часть эффектов опосредована стимуляцией мускариновых рецепторов, а их действие прекращается после гидролиза нейротрансмиттера ацетилхолинэстеразой, происходящего в синаптической щели.

Для реализации конечного эффекта нейротрансмиттеры связываются со специфичными рецепторами клеток-мишеней. Для каждого отдела ВНС существуют различные подтипы рецепторов. Ответ клеток-мишеней и, соответственно, эффекторных органов, таким образом, будет зависеть от типа стимулируемого рецептора.

Эффекты симпатического отдела ВНС, главным образом, опосредованы адренорецепторами парасимпатического отдела — мускариновыми рецепторами, чувствительными к ацетилхолину. Еще одним исключением из правил являются постганглионарные симпатические волокна, иннервирующие потовые железы. Эти волокна секретируют ацетилхолин и реализуют свой эффект через мускариновые рецепторы.



Рисунок 3. Рецепторы и нейротрансмиттеры вегетативной нервной системы

АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

Выделяют два типа адренорецепторов: α (альфа) и β (бета). Каждый из этих подклассов делится на подгруппы: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 и β_3 .

Альфа-рецепторы (α)

Альфа-рецепторы относятся к G-протеинассоциированным рецепторным белкам. Их действие опосредовано через G α подгруппу G-протеинов и фосфолипазу-C и выражается в повышении концентрации кальция в цитоплазме. Главным образом это ведет к реакции возбуждения, как, например, сокращение гладкой мускулатуры. Рецепторы α_1 -подтипа распространены в стенке периферических сосудов, при этом их стимуляция ведет к вазоконстрикции, повышению системного сосудистого сопротивления и перераспределению кровотока от периферии к жизненно важным органам («централизация кровотока»). Рецепторы этого типа могут быть также разделены на подтипы α_{1a} , α_{1b} и α_{1c} , что связано с особенностями их структуры и характера ответа на агонисты. Однако деление α -рецепторов на подтипы не имеет существенного клинического значения и не рассматривается в этой статье.

В пределах ВНС α_2 -рецепторы расположены главным образом на пресинаптическом уровне. Они действуют через G i подгруппу G-протеина и, ингибируя аденилатциклазу, снижают концентрацию циклического АМФ в цитоплазме. Стимуляция этих рецепторов также может вызывать прямой эффект — активацию калиевых каналов, что вызывает гиперполяризацию мембраны клетки. Суммарный результат этих эффектов состоит в подавлении (понижающая регуляция) или, по меньшей мере, в притуплении симпатического ответа. Кроме того, α_2 -рецепторы представлены в некоторых отделах ЦНС — в частности, в области голубоватого пятна (*locus coeruleus*) и дна четвертого желудочка. Как оказалось, их роль связана с регуляцией активности таламуса, ретикулоспинальных трактов и вазомоторных центров. Активация центральных α_2 -рецепторов вызывает анальгезию, сонливость и гипотензию. Как и α_1 -рецепторы, α_2 -рецепторы также могут быть разделены на подтипы — в данном случае их четыре.

Бета-рецепторы (β)

Этот тип рецепторов также относится к группе мембранных структур, ассоциированных с протеином-G. Стимуляция этих рецепторов повышает активность аденилатциклазы, что увеличивает концентрацию цАМФ в цитоплазме эффекторных клеток. Существует три главных подтипа β -рецепторов: β_1 , β_2 и β_3 . Недавно был описан четвертый тип, однако его точная функция неизвестна. Рецепторы β_1 и β_2 главным образом расположены в сердце (около 85%). Бытующее представление, согласно которому β_1 -рецепторы относят к «сердечно-му» подтипу, а β_2 — к «периферическому», очевидно, является излишне упрощенным. Популяция β -рецепторов является изменчивой, нестабильной — она может стимулироваться и подавляться, что выражается в изменении их количества и функциональной активности. Хорошим примером этого феномена является сердечная

недостаточность, при которой отмечается значимое снижение плотности рецепторов в миокарде.

В клинических условиях стимуляция β_1 -рецепторов ведет к повышению ЧСС и положительному инотропному эффекту. Повышенное высвобождение ренина юкстагломерулярными клетками ведет к стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Стимуляция β_2 -рецепторов вызывает релаксацию гладкомышечных клеток бронхов и матки, вазодилатацию в определенных сосудистых бассейнах (например, скелетная мускулатура, легочное русло, коронарные сосуды) и в некоторой степени — положительные ино- и хронотропный эффекты. Рецепторы подтипа β_3 расположены в клетках жировой ткани и участвуют в регуляции метаболизма, теплопродукции и количества жира в организме.

АЦЕТИЛХОЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Эти рецепторы делятся по признаку «лабораторного» агониста — соединения, на которое они отвечают в экспериментальных условиях (никотин и мускарин в норме не присутствуют в организме. — *Прим. редактора*). Те из них, которые активируются никотином, носят название «**никотиновые**», отвечающие на стимуляцию мускарином — «**мускариновые**».

Никотиновые рецепторы

Никотиновые рецепторы представляют собой ионные каналы, которые при стимуляции ацетилхолином облегчают поток катионов в клетку, что вызывает деполяризацию. Этот тип рецепторов присутствует во всех вегетативных ганглиях. Подтип ацетилхолиновых рецепторов, расположенный на моторной концевой пластинке нейромышечного соединения, исторически принято также называть никотиновыми, но они имеют некоторые структурные отличия с рецепторами ВНС.

Мускариновые рецепторы

Мускариновые рецепторы опосредуют большинство эффектов, возникающих при стимуляции парасимпатических постганглионарных волокон. Как и

адренорецепторы, они связаны с G-протеином и делятся в зависимости от структурных и функциональных особенностей на подтипы M_1 – M_5 . Подтип M_1 представлен в париетальных клетках слизистой желудка и отвечает за активацию секреции. Кардиомиоциты несут рецепторы M_2 , активация которых сопровождается отрицательным хронотропным эффектом. Подтип M_3 отвечает за сокращение гладкомышечных клеток стенки кишечника и усиление секреции слезных желез. Рецепторы подтипа M_4 вызывают высвобождение адреналина мозговым веществом надпочечников в ответ на симпатическую стимуляцию, подтип M_5 , по-видимому, оказывает центральные эффекты.

ВЫВОДЫ

Вегетативная нервная система контролирует произвольные функции посредством рефлекторной дуги с обработкой афферентных сигналов на локальном уровне или в стволе мозга. Основы физиологии и нарушение функции этой системы имеют большое значение для анестезиолога: многие препараты, применяемые при проведении анестезии и в интенсивной терапии, используются для направленной модуляции ответа автономных рецепторов, в частности, для регуляции сердечной, дыхательной и центральной нервной деятельности. Некоторые лекарственные средства оказывают нежелательные побочные эффекты на вегетативную нервную систему, и эти эффекты необходимо устранять (как в случае использования антихолинэргических препаратов для реверсии нейромышечного блока). Необходимо также принимать в расчет вегетативную дисфункцию, которая может наблюдаться при таких состояниях, как сахарный диабет, синдром Гийена—Барре и передозировка трициклических антидепрессантов, а также «физиологическую дизавтономию» (вегетативную дистонию). Последнее состояние является частым спутником пожилого возраста и значительно усиливает нежелательные эффекты многих анестетиков и методов обезболивания.

Физиология нейромышечного соединения

Клэр Экройд, Карл Гвинатт*

* E-mail: carl.gwinutt@srht.nhs.uk

МОТОРНЫЙ НЕЙРОН

Моторные нейроны контролируют мышечную активность. Они располагаются в области вентрального рога спинного мозга и отдают отростки (аксоны), которые, достигая в длину до одного метра, иннервируют поперечно-полосатую мускулатуру. Тело нейрона — его проксимальная часть отдает импульсы, движущиеся вдоль аксона. Диаметр аксонов достигает 10–20 микрометров; они окружены миелиновой оболочкой, за образование которой отвечают клетки Шванна (*Schwann*). Миелиновая оболочка играет роль изоляции, которая позволяет увеличить скорость проведения нервного импульса, и имеет периодические узловые разрывы — перехваты Ранвье (*Ranvier*), обеспечивающие скачки потенциала действия. Эти образования способствуют высокой скорости проведения нервного импульса (скачкообразное, *сальтаторное* проведение).

Каждый моторный нейрон (мотонейрон) отдает аксоны к нескольким мышечным волокнам, образуя, таким образом, функционально единую моторную единицу. Количество мышечных волокон, объединенных в пределах одной такой единицы, может весьма широко варьировать — от единиц (что обеспечивает исключительно точную регуляцию сокращения, например, в мышцах глаза), до нескольких тысяч (для грубых, не требующих высокой точности действий — мышцы бедра). Вместе с тем каждое волокно скелетной мышцы имеет лишь одно нейромышечное соединение (НМС), остальные элиминируются в процессе эмбрионального миогенеза.

Когда моторный нейрон достигает мышечных клеток, аксон делится с образованием концевых разветвлений (*telodendria*), при этом на конце каждого ответвления образуются терминальные утолщения («пуговицы» или «луковицы»), вступающие в синаптический контакт с моторной концевой пластинкой. Между этими образованиями остается промежуток толщиной приблизительно 20 нм, носящий название «соединительный зазор» или «синаптическая щель». Именно сюда происходит выброс нейротрансмиттера ацетилхолина (АХ), который

вступает во взаимодействие с рецепторами моторной концевой пластинки.

МОТОРНАЯ КОНЦЕВАЯ ПЛАСТИНКА

Моторная концевая пластинка является высокоспециализированной областью сарколеммы мышечного волокна. По своей форме она близка к овальной и имеет площадь около 3000 мкм². Поверхность пластинки имеет глубокие складки с множеством гребней и вторичных расселин (щелей). На гребнях складок расположено огромное число никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (1–10 млн), имеющих также высокую плотность размещения (10 000–20 000 рецепторов на мкм²). Такие характеристики обеспечивают исключительную эффективность системы нейромышечной передачи. В щелях моторной концевой пластинки содержится фермент ацетилхолинэстераза (АХЭ).

Область мышечного волокна вокруг моторной концевой пластинки носит название перисинаптической (околосоединительной) области. В этом месте потенциал, развиваемый образованиями концевой пластинки, трансформируется в потенциал действия, который распространяется далее по мышце, запуская мышечное сокращение. Перисинаптическая зона отличается способностью к генерации усиленной волны деполяризации в мышце в ответ на начальный стимул, формируемый постсинаптическими рецепторами.

АЦЕТИЛХОЛИН: СИНТЕЗ, НАКОПЛЕНИЕ И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Ацетилхолин образуется из холина и ацетилкоэнзима-А (ацетил-КоА) в терминальной аксоплазме моторных нейронов. За процесс синтеза АХ отвечает фермент холинацетилтрансфераза. Ацетил-КоА синтезируется из пирувата в митохондриях аксональных окончаний. Приблизительно 50% холина извлекается из внеклеточной жидкости при помощи натрийзависимой системы активного транспорта; еще 50% образуется при распаде АХ в области НМС. В целом большая часть холина

Содержание

Нейромышечное соединение состоит из моторного нейрона и моторной концевой пластинки, разделенных синаптической щелью (промежутком). Это образование играет ключевую роль в обеспечении сократительной активности скелетной мышцы. Знание структуры и физиологии нейромышечного соединения является исключительно необходимым для безопасного использования миорелаксантов в анестезиологии и интенсивной терапии, а также для понимания природы патологических состояний, связанных с нарушением нейромышечной передачи.

Clare Ackroyd

Specialist Registrar,
Department of
Anaesthesia
Derriford Hospital
Crownhill, Plymouth PL6
8DH, UK

Carl Gwinnett

Consultant,
Department of
Anaesthesia, Hope
Hospital
Salford M6 8HD, UK

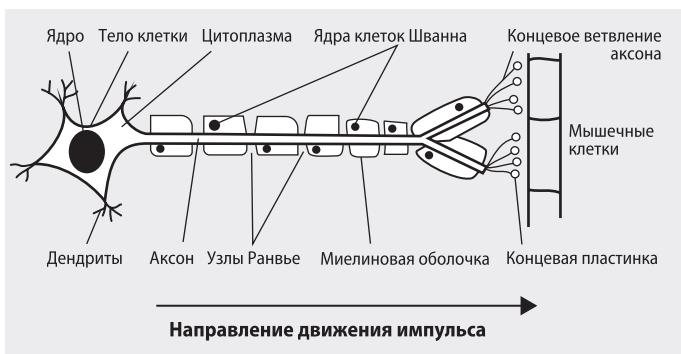


Рисунок 1. Моторный нейрон

поступает в организм с пищей и лишь небольшая его часть синтезируется в печени.

Холинацетилтрансфераза образуется в рибосомах тела моторных нейронов и оттуда уже транспортируется в дистальном направлении за счет аксоплазматического тока, достигая терминальных утолщений. В результате непрерывного синтеза и транспорта в области НМС создается высокая концентрация этого фермента. Активность холинацетилтрансферазы ингибируется ацетилхолином и повышается при стимуляции нерва.

Вновь образованные молекулы АХ накапливаются в везикулах терминальных утолщений, при этом каждая везикула содержит около 10 000 молекул этого нейротрансмиттера. Везикулы заполняются АХ при участии магний-зависимой системы активного транспорта, при этом происходит обмен молекулы АХ на ион водорода (H^+). Заполненные терминальные везикулы разделяются на три уровня в зависимости от готовности к высвобождению АХ. Около 1% нейротрансмиттера выбрасывается в синаптическую щель незамедлительно, порядка 80% готово к высвобождению по требованию и остаток (около 20%) представляет собой стационарную (неприкосновенную) часть запаса. Точные пропорции этих частей могут варьировать в зависимости от потребности в АХ и стимуляции нерва.

Высвобождение АХ в синаптическую щель может носить спонтанный характер или происходит в ответ на нервный импульс. Спонтанное высвобождение отдельных везикул, содержащих АХ, происходит бессистемно и сопровождается генерацией миниатюрных потенциалов мышечной пластинки (МЕРП — *miniature endplate potentials*) амплитудой 0,5–1,0 мВ, физиологическая функция которых остается неуточненной. При поступлении нервного импульса в терминальной мембране аксональных окончаний открывается большое число кальциевых каналов Р-типа, что ведет к незамедлительному поступлению кальция внутрь клетки. Комбинированное воздействие деполяризации пресинаптической терминальной мембраны и приток ионов кальция запускает процесс слияния 100–300 везикул с пресинаптической мембраной. Процесс слияния происходит в специфических местах высвобождения, расположенных напротив соединительных складок, и влечет за собой выброс АХ в синаптическую щель (экзоцитоз). Возникает кратковременная волна деполяризации нейромышечной единицы, что является пусковым фактором потенциала действия

(см. ниже). На смену опустошенным везикулам быстро поступают везикулы со второго уровня (готовый к высвобождению АХ по требованию), при этом пустые пузырьки подвергаются повторному использованию. В покое свободный кальций поддерживается на уровне ниже 10–60 М (молярной) концентрации за счет низкой проницаемости терминальной мембраны для этого иона, работы активного натрий-кальциевого ионообменного насоса и секвестрации в митохондриях.

АЦЕТИЛХОЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Рецепторы постсинаптической мембраны моторной концевой пластинки относятся к никотинчувствительным ацетилхолиновым рецепторам. На гребнях и в синаптических складках интактной концевой пластинки расположено порядка 50 млн ацетилхолиновых рецепторов. Каждый никотиновый рецептор представляет собой белок, состоящий из пяти полипептидных субъединиц, образующих кольцевую структуру вокруг центрального воронкообразного отверстия — поры (ионный канал). Рецептор взрослого человека состоит из двух идентичных альфа-субъединиц (α), одной бета (β), одной гамма (γ) и одной эпсилон (ϵ) субъединицы. У плода эпсилон-субъединицу заменяет γ -субъединица. За синтез каждого из этих полипептидов, протекающий в мышечных клетках, отвечает отдельный ген. В собранном виде рецептор проходит сквозь слой клеточной мембраны таким образом, что большая его часть выступает во внеклеточное пространство.

Молекулы АХ связываются со специфическими участками на α -субъединицах, и при условии, что обе субъединицы заняты, рецептор претерпевает конформационные изменения, обеспечивающие раскрытие ионного канала всего на 1 миллисекунду. Канал облегчает движение всех катионов, однако ключевую роль как в отношении активности, так и производимого эффекта играет ток ионов натрия. Это процесс вызывает деполяризацию, при этом заряд клетки становится менее отрицательным по отношению к окружающим ее структурам. При достижении порога -50 мВ (при исходном потенциале покоя -80 мВ) открываются потенциалозависимые натриевые каналы, что увеличивает скорость деполяризации и формирует потенциал действия концевой пластинки в 50–100 мВ. В свою очередь этот процесс

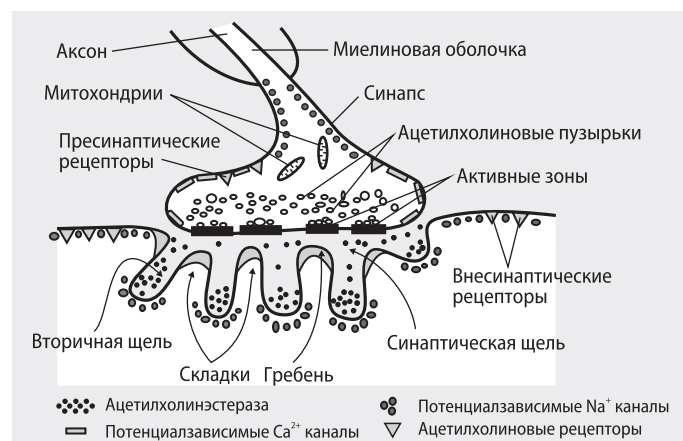


Рисунок 2. Нейромышечное соединение

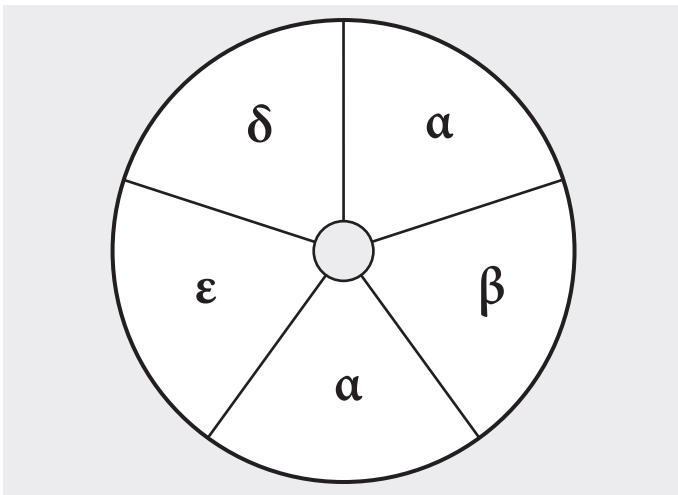


Рисунок 3. Структура ацетилхолинового рецептора

запускает потенциал действия мышечного волокна, что ведет к сокращению. Таким образом, рецептор выступает в роли мощного усилителя и переключателя нервного импульса. Ацетилхолиновый рецептор не проявляет рефрактерности (устойчивость к возбуждению).

Помимо постсинаптической области концевой пластинки АХ рецепторы могут быть также обнаружены за пределами нейромышечного соединения и в этом случае носят название «экстрасинаптические рецепторы» или на претерминальных утолщениях — «пресинаптические рецепторы». Экстрасинаптические рецепторы могут быть найдены на любом участке мембран мышечных клеток и обычно присутствуют в крайне незначительном количестве. Наибольшая их концентрация наблюдается вокруг концевой пластинки и в перисинаптической зоне. Вызывающие денервацию повреждения и ожоги сопровождаются значительным увеличением числа экстрасинаптических рецепторов на мембране мышечных клеток. Этот тип рецепторов имеет структуру, характерную для незрелого плода (вместо ϵ -субъединиц представлены γ -субъединицы), что оказывает влияние на их физиологические и фармакологические свойства. В частности, они отличаются повышенной чувствительностью к деполяризирующим миорелаксантам и сниженной — к недеполяризирующим.

Пресинаптические рецепторы, расположенные в области терминальных утолщений (луковиц), отвечают за реакцию положительной обратной связи. В очень активных нейромышечных соединениях происходит связывание АХ с этим видом рецепторов, что вызывает усиление продукции нейротрансмиттера при участии системы вторичного мессенджера. Эти рецепторы могут также играть роль в феномене «затихания», который заключается в подавлении процесса пополнения запасов АХ на фоне блокады, вызванной недеполяризирующими миорелаксантами.

АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА

Быстрое удаление АХ из синаптической щели играет жизненно важное значение в обеспечении эффективного функционирования АХ-рецептора — только тогда он сможет играть роль «выключателя» мышечной активности. Это условие достигается посредством гидролиза АХ с образованием холина и ацетата в реакции, которая опосредована ацетилхолинэстеразой (АХЭ). Активный центр молекулы АХЭ имеет два центра: ионный — с глутаматным остатком и эстеразный — с остатком серина. Гидролиз протекает с переносом ацетилового остатка на сериновый остаток, при этом АХЭ ацетируется и образуется свободный холин. После этого ацетилированный сериновый остаток претерпевает быстрый спонтанный гидролиз с образованием ацетата (уксусной кислоты) и фермент вновь готов к выполнению своей функции. Можно оценить скорость этого процесса, упомянув, что в одном активном центре фермента за секунду расщепляется свыше 10 000 молекул ацетилхолина.

Синтез АХЭ происходит в мышечных клетках, но фермент не полностью покидает их, а остается прикрепленным к тонким коллагеновым волокнам, связанным с базальной мембраной. Ацетилхолинэстераза может быть обнаружена в синаптической щели и расселинах постсинаптических складок: здесь она обеспечивает распад ацетилхолина в течение 1 мсек после его высвобождения. Таким образом, входящий через ацетилхолиновый рецептор ток ионов носит транзитный характер, после чего следует быстрая реполяризация, возвращающая клетку в состояние покоя.

Водные секторы организма, натрий и калий

Даниэль Фрешуотер-Тёрнер*, Ричард Грин, Брюс Маккормик

* E-mail: danfreshwt@yahoo.co.uk

ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ЖИДКОСТЕЙ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ

Жидкости и электролиты распределены в нескольких секторах (компартаментах) организма в соответствии с их химическим составом. Плазма является жидкой частью крови, окружающей эритроциты, интрацеллюлярная (внутриклеточная) жидкость (ИЦЖ) заключена внутри клетки, а интерстициальная жидкость (ИСЖ) располагается между клетками организма, вне кровеносных сосудов.

Вода присутствует в плазме, ИСЖ и ИЦЖ и свободно перемещается между этими секторами под действием градиента осмотических давлений. Интерстициальная жидкость и плазма образуют экстрацеллюлярную (внеклеточную) жидкость (ЭЦЖ). Общее количество воды составляет 60% от массы тела взрослого человека (общий объем воды (ООВ) = 42 литра при весе 70 кг). Две трети от данного объема приходится на ИЦЖ (28 литров) и одна треть — на ЭЦЖ (14 литров). Далее внеклеточная жидкость также может быть разделена на ИСЖ (три четверти — 10,5 литра) и плазму (одна четверть — 3,5 литра) (рисунок 1).

В экстрацеллюлярной жидкости содержится большая часть натрия организма, при этом

концентрация его в ИСЖ и плазме одинакова. Натрий и вода могут свободно перемещаться через мембрану капилляров, тогда как альбумин (наиболее важный онкотически активный компонент внеклеточной жидкости) не проходит через капиллярную мембрану. Альбумин неравномерно распределен в сосудистом и интерстициальном пространствах (нормальная концентрация 40 г/л и 10 г/л соответственно) и отсутствует во внутриклеточном секторе. Такое распределение помогает удерживать жидкость в плазме за счет осмотического эффекта альбумина.

ВОСПОЛНЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЖИДКОСТИ

Объем поступающей в организм жидкости должен удовлетворять ежедневную потребность в воде, а также дополнительные потери. Поддерживающий объем жидкости у пациентов, которые не могут принимать жидкость энтерально, должен обеспечивать, по крайней мере, минимальную потребность в воде, натрии и калии. Необходимо помнить, что потребность в воде и электролитах может возрастать при некоторых патологических состояниях, например, при диарее и рвоте.

Содержание

Дисбаланс натрия (Na^+) и калия (K^+) является одним из наиболее частых метаболических расстройств, с которыми сталкивается анестезиолог в своей повседневной деятельности. Эти нарушения могут возникать вследствие большого количества патологических процессов и без лечения могут очень быстро принимать угрожающий жизни характер. Для адекватной оценки состояния пациента, а также последующего правильного лечения необходимо четко понимать физиологические основы возникающих изменений. В этой статье представлены физиология нарушений водно-электролитного баланса и необходимые клинические примеры.

Daniel Freshwater-Turner
Registrar in Intensive Care Medicine,
Royal Brisbane and Women's Hospital
Brisbane, Australia

Richard Green
Anaesthetic Specialist Registrar,
Poole General Hospital
Poole, Dorset BH15 2JB
UK

Bruce McCormick
Consultant Anaesthetist,
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Exeter, Devon EX2 5DW
UK

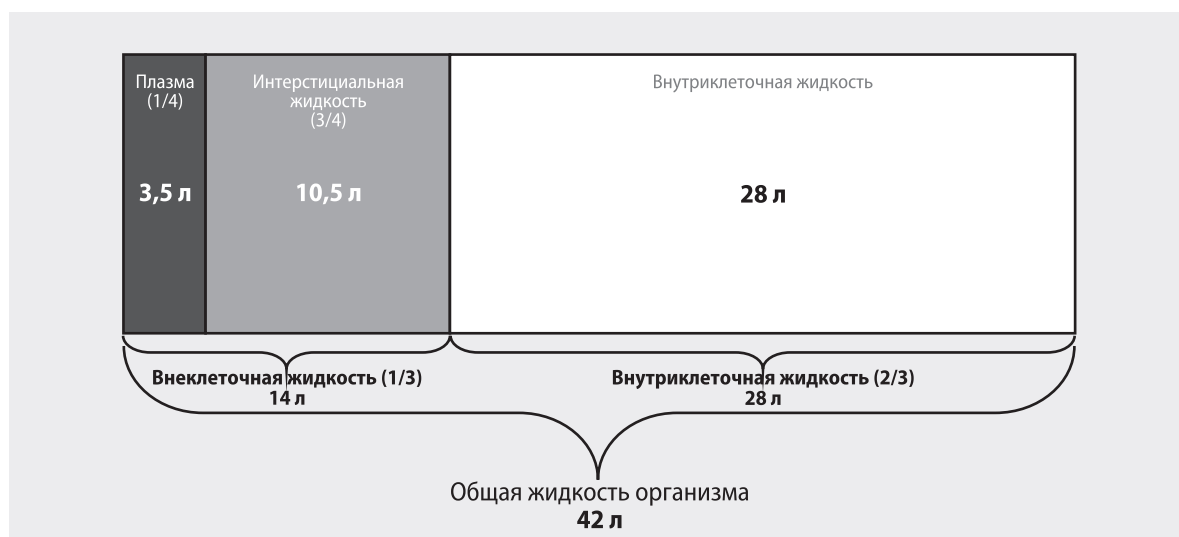


Рисунок 1. Теоретическое распределение водных секторов у человека весом 70 кг

Таблица 1. Сравнительный состав различных кристаллоидов

Препарат	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Осмолярность	pH
NaCl 0,9%	154	0	0	154	0	308	5
Глюкоза 5%	0	0	0	0	0	280	4
Глюкоза 4%, NaCl 0,18%	30	0	0	30	0	255	4
Раствор Хартмана	131	5	2	111	29	278	6

Таблица 2. Сравнительный состав различных коллоидов

Препарат	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	Mg ²⁺	Осмолярность	pH
Гелофузин	154	0,4	0,4	125	0,4	279	7,4
Гемацель	145	5,1	6,25	145	0	301	7,3
Декстран-70	0	0	0	0	0	287	3,5–7,0
Альбумин 4,5%	100–160	< 2	0	100–160	0	270–300	6,4–7,4

ТИПЫ ВНУТРИВЕННЫХ РАСТВОРОВ

Кристаллоиды

Кристаллоиды представляют собой вещества, имеющие относительно малые молекулы, которые диссоциируют на ионы с образованием истинных растворов, а поэтому способны проходить через полупроницаемую мембрану. Наиболее часто используемыми кристаллоидами являются 0,9% раствор NaCl, раствор глюкозы и раствор Хартманна (Рингера лактат). Содержание электролитов (в ммоль/л), pH и осмолярность (мосм/л) данных растворов приведены в таблице 1.

При внутривенном введении 0,9% раствор натрия хлорида и раствор Хартманна быстро распределяются во всем объеме внеклеточной жидкости, при этом во внутрисосудистом секторе остается $\frac{1}{4}$ часть от введенного объема, то есть 250 мл при введении 1000 мл раствора.

От пятипроцентного раствора глюкозы (оптический изомер «декстроза» в настоящий момент можно встретить нечасто) после первого прохождения через печень и скелетные мышцы остается одна «вода», которая равномерно распределяется в ООВ. Таким образом, во внутрисосудистом секторе остается лишь $\frac{1}{12}$ часть от первоначально введенного объема (то есть лишь 83 мл из 1000 мл введенной жидкости).

Коллоиды

Коллоиды содержат крупные молекулы, которые диспергированы в растворителе, то есть данные молекулы не растворяются с образованием раствора. Коллоиды не могут проникать через полупроницаемые мембраны и поэтому преимущественно остаются во внутрисосудистом секторе. Содержание электролитов (ммоль/л), pH и осмолярность (мосм/л) некоторых наиболее часто используемых коллоидов представлены в таблице 2.

Желатины (например, Gelofusine, Haemacel)

Данные коллоиды являются полисахаридами, получаемыми из желатина, который, в свою очередь, выделяют из коллагена. Средняя молекулярная масса желатина составляет порядка 35 000 Дальтон (Дальтон, сокр. Да или «единица атомной массы», равная $\frac{1}{12}$ массы атома углерода-12 (¹²C), атомарный вес которого принят равным 12). Желатины имеют период полувыведения во внутрисосудистом русле примерно 3 часа и экскретируются почками. Анафилактические реакции возникают с

частотой 1 : 13 000. Желатины могут оказывать влияние на функцию тромбоцитов и коагуляцию путем снижения уровня фактора фон Виллебранда.

Декстраны (например, декстран-40, декстран-70)

Декстран является полисахаридом, образуемым из сахарозы под действием бактерий *Leuconostoc mesenteriodes*. Молекулярная масса декстрана-40 составляет 40 000 Дальтон, декстрана-70 — 70 000 Да. Период полувыведения из сосудистого русла увеличивается с увеличением размера молекулы и варьирует от 15 минут до нескольких дней. Декстраны с низкой молекулярной массой экскретируются почками преимущественно в неизменном виде, тогда как крупные молекулы сохраняются в сосудистом русле в течение нескольких дней. Частота анафилаксий при использовании декстранов составляет 1 : 4500.

Декстраны редко используются для восполнения объема сосудистого русла, однако нашли свое применение в качестве средств профилактики тромбоэмболических осложнений посредством увеличения объема крови, снижения ее вязкости и уменьшения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. К побочным эффектам относятся почечная недостаточность (вследствие обструкции почечных канальцев), влияние на результаты пробы на совместимость при гемотрансфузии и коагулопатия.

Крахмалы (например, гидроксипропилкрахмал (ГЭК), Hetastarch)

Эти синтетические коллоиды имеют структуру, сходную со структурой гликогена, и состоят из цепей молекул глюкозы (> 90% амилопектина). Крахмалы имеют молекулы с разной молекулярной массой, при этом молекулы малого размера (примерно 50 000 Да) экскретируются почками, а более крупные подвергаются медленному гидролизу гликозидных связей под действием альфа-амилазы до молекул меньшего размера, достаточного для почечной экскреции.

Анафилактические реакции редки и встречаются с частотой 1 : 16 000. Незначительное ухудшение свертывания крови может наступать после инфузии больших объемов; также имеются сообщения о появлении зуда. Общая доза не должна превышать 20 мл/кг (1500 мл/сутки для мужчины среднего телосложения).

Раствор человеческого альбумина

Раствор человеческого альбумина получают из плазмы человека путем фракционирования с последующей

стерилизацией теплом для уменьшения риска передачи инфекций. Человеческий альбумин выпускается в виде 4,5% (40–50 г/л) и 20% (150–200 г/л) раствора в 0,9% растворе натрия хлорида. Традиционно раствор альбумина использовался в качестве коллоидного препарата у пациентов с гипоальбуминемией или при больших его потерях (например, ожоги), а также в реанимационной практике у детей.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НАТРИЯ И КАЛИЯ

Распределение Na^+ и K^+ может быть представлено как противоположно направленное — когда в одном секторе высока концентрация одного иона и низкая другого, то, наоборот, в другом секторе высока концентрация второго иона и низкая первого. Натрий является преобладающим катионом ЭЦЖ, где в норме его концентрация составляет около 140 ммоль/л, тогда как обычная его концентрация внутри клетки около 10 ммоль/л. Напротив, калий является преобладающим внутриклеточным катионом с концентрацией, колеблющейся около 150 ммоль/л. Поскольку внутриклеточный сектор является наибольшим водным пространством, калий становится наиболее распространенным катионом организма. Лишь около 1% от общего содержания K^+ в организме приходится на плазму, где его концентрация поддерживается на уровне 3,5–4,5 ммоль/л.

Клеточная мембрана действует как барьер между богатой калием ИЦЖ и богатой натрием ЭЦЖ. Она свободно пропускает воду и неполярные гидрофобные молекулы, тогда как непроницаема для крупных молекул и заряженных частиц. Поэтому Na^+ и K^+ могут проходить лишь через специфические транспортные белки.

В живом организме большую часть времени мембрана остается относительно непроницаемой как для Na^+ , так и для K^+ . Возбудимые клетки могут изменять свою проницаемость, обеспечивая тем самым вход и выход одних ионов внутрь клетки и выход других из клетки с генерацией потенциала действия. В состоянии покоя высокий градиент концентраций Na^+ и K^+ поддерживается за счет работы Na^+/K^+ -АТФазы — трансмембранного белка, который транспортирует три иона Na^+ из клетки и одновременно два иона K^+ внутрь клетки. За счет активности этого белка также поддерживается отрицательный мембранный потенциал покоя — это реализовано посредством переноса положительного заряда на наружную поверхность клеточной мембраны.

Помимо Na^+/K^+ -АТФазы, поддерживающей трансмембранные градиенты концентраций, в организме существуют иные механизмы контроля общего содержания Na^+ и K^+ .

ГОМЕОСТАЗ НАТРИЯ

Поддержание объема циркулирующей плазмы является жизненно необходимым для организма, так как адекватный объем плазмы оказывает влияние на нормальную перфузию органов. Объем плазмы пропорционален объему ЭЦЖ, а так как Na^+ является основным внеклеточным катионом, то общее содержание Na^+ в организме пропорционально объему ЭЦЖ.

У здоровых людей работа почек направлена на поддержание баланса Na^+ , то есть на экскрецию того количества Na^+ , которое поступает в организм. Долгосрочный контроль артериального давления достигается путем выведения или задержки Na^+ (и таким образом объема плазмы) почками.

Большая часть фильтруемого почками Na^+ (99,0–99,5%) реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах и петле Генле. Это значение строго фиксировано и не меняется даже при перегрузке натрием. Еще более строгому контролю подлежат оставшиеся 0,5% фильтруемого Na^+ , который реабсорбируется в дистальных почечных канальцах и собирательных трубочках. Именно этот небольшой объем позволяет организму либо задерживать натрий и воду, либо экскретировать их при необходимости. На баланс между задержкой и выведением натрия оказывают влияние различные гормоны.

Гормоны, повышающие реабсорбцию натрия

Ренин

- Вырабатывается юкстагломерулярным аппаратом почек.
- Высвобождение стимулируют:
 - повышенный симпатический тонус,
 - снижение объема плазмы,
 - определенные простагландины, такие как PGE_2 .
- Не вызывает прямого стимулирующего эффекта на задержку Na^+ , однако является ключевым звеном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ангиотензин-II

- Уровень данного гормона повышается в ответ на высвобождение ренина.
- В свою очередь, стимулирует высвобождение альдостерона.
- Ангиотензин-II также повышает тонус выносящих клубочковых артериол. Это приводит к увеличению фракции фильтрации и, таким образом, повышению онкотического и снижению гидростатического давления в нисходящих, перитубулярных капиллярах. Конечным эффектом является усиление реабсорбции Na^+ из проксимальных канальцев.

Альдостерон

- Стероидный гормон, вырабатываемый в коре надпочечников.
- Является конечным продуктом по оси системы ренин-ангиотензин-альдостерон.
- Воздействует на дистальные канальцы и собирательные трубочки почек, повышая реабсорбцию Na^+ и воды (больше Na^+ , чем воды).
- Высвобождение альдостерона также потенцируется гиперкалиемией.

Антидиуретический гормон (АДГ), или аргинин-вазопрессин

- Пептидный гормон задней доли гипофиза, находящейся под прямым контролем гипоталамуса.
- Высвобождение данного гормона регулируется двумя рецепторными системами:
 - осморецепторы гипоталамуса, контролируемые изменения осмолярности плазмы. Постоянная

осмолярность поддерживается за счет повышения или снижения уровня АДГ. Повышение осмолярности также вызывает появление чувства жажды;

– барорецепторы в каротидных тельцах, чувствительные к объему циркулирующей крови. Гиповолемия вызывает значительное повышение концентрации АДГ.

- Стрессорный ответ (например, хирургическое вмешательство) также вызывает высвобождение АДГ.
- Данный гормон стимулирует пассивную абсорбцию воды в собирательных трубочках, концентрируя таким образом мочу.
- В небольшой степени вызывает реабсорбцию Na^+ , однако задержка воды более выражена.
- Воздействуя на содержание общей воды организма, может значимо влиять на концентрацию Na^+ .
- В случае отсутствия активности АДГ (несахарный диабет) возникает полная неспособность концентрировать мочу, что проявляется увеличением диуреза до 20 литров в сутки.

Гормоны, повышающие экскрецию натрия

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП, ANP)

- Основной гормон, противодействующий всем вышеописанным эффектам.
- Небольшой пептид, вырабатываемый стенкой предсердия в ответ на ее растяжение вследствие гиповолемии.
- Повышает экскрецию Na^+ (и, следовательно, воды) путем увеличения скорости клубочковой фильтрации и блокады реабсорбции Na^+ в проксимальных собирательных трубочках почек.
- Имеются данные, что схожий эффект могут оказывать прочие факторы, вырабатываемые гипоталамусом (*мозговые натрийуретические пептиды — BNP*).

ГОМЕОСТАЗ КАЛИЯ

Небольшое повышение плазменной концентрации калия может очень быстро стать жизнеугрожающим. Пиковое повышение концентрации калия в организме при приеме пищи не может достаточно быстро компенсироваться работой почек, поэтому большое значение имеет внутриклеточный буфер. Когда почки выводят избыток калия и его плазменная концентрация падает, K^+ вновь высвобождается из клеток.

Факторы, усиливающие поступление калия в клетку

Инсулин

- За счет повышения активности Na^+/K^+ -АТФазы.

Адреналин

- Посредством стимуляции бета-адренорецепторов.

Альдостерон

- Высвобождение стимулируется в ответ на повышение плазменного уровня калия.

pH плазмы

- При снижении pH ионы H^+ входят в клетку. Если повышение уровня H^+ обусловлено накоплением

органических кислот (например, лактата), то анионы способны проникать в клетку вместе с ионами водорода. Однако если происходит накопление неорганических кислот (например, HCl), то неорганические ионы не проникают через мембрану. В этом случае клетки должны выводить другой катион для поддержания электрической нейтральности, а так как количество K^+ внутри клетки наибольшее, то за счет этого иона обычно и происходит обмен. В противоположной ситуации, когда происходит повышение pH, клетки выводят H^+ и обменивают на ионы калия.

В нормальном состоянии 90% ежедневно поглощаемого калия экскретируется почками, а оставшаяся часть через кишечник. Примерно 90% фильтруемого калия реабсорбируется в начальных отделах дистальных почечных канальцев, и этот показатель является постоянным для широкого диапазона поглощаемого калия. Остальная часть почечной экскреции K^+ контролируется дистальными почечными канальцами и собирательными трубочками.

В данной части почек реабсорбция Na^+ через специализированные каналы обеспечивает субстрат для Na^+/K^+ -АТФазы на базолатеральной поверхности клеток и, таким образом, поступление K^+ из перитубулярной жидкости в просвет канальца. Данный процесс усиливается отрицательным электрическим градиентом во внутрисветовой жидкости (так как Na^+ реабсорбируется без сопутствующего аниона). В ситуациях, когда имеет место истощение запасов калия, K^+/H^+ -АТФаза на обращенной в просвет канальца части мембраны обменивает ионы K^+ на ионы H^+ . Это объясняет метаболический алкалоз, часто возникающий при длительно существующем дефиците калия.

Факторы, воздействующие на почечный гомеостаз калия

Альдостерон

- Повышает активность Na^+/K^+ -АТФазы в дистальных почечных канальцах и собирательных трубочках. Секреция напрямую стимулируется высоким уровнем калия.

Глюкокортикоиды

- Воздействуют на такие же отделы почек, что и альдостерон. Обычно метаболизируются почечной 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназой, однако при избыточном количестве глюкокортикоидов данный фермент может быть перегружен, что может служить причиной гипокалиемии, наблюдаемой при лечении стероидными гормонами (синдром Кушинга).

Повышение тубулярного тока жидкости (наблюдается при инфузионной нагрузке)

- Повышенный ток «вымывает» или разводит уже экскретированные в канальцы ионы K^+ , облегчая дальнейшее их выведение по градиенту концентрации.

Внеклеточный показатель pH

- K^+ обменивается на H^+ в канальцевой жидкости.
- Алкалоз повышает реабсорбцию H^+ и, таким образом, экскрецию K^+ . Ацидоз вызывает противоположные эффекты.

Таблица 3. Причины гипонатриемии

Гиповолемическая (ренальная)	Гиповолемическая (экстраренальная)	Нормоволемическая	Гиперволемическая
<ul style="list-style-type: none"> • Избыток диуретиков • Дефицит минералокортикоидов • Сольтеряющая нефропатия • Проксимальный почечный канальцевый ацидоз • Кетонурия • Осмотический диурез 	<ul style="list-style-type: none"> • Рвота • Диарея • Ожоги • Панкреатит • Травма 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаток глюкокортикоидов • Гипотиреозидизм • Синдром неадекватной секреции АДГ • Многие лекарственные препараты (большинство действуют через АДГ) • Психогенная полидипсия • Введение гипотонических растворов 	<ul style="list-style-type: none"> • Острая или хроническая почечная недостаточность • Застойная сердечная недостаточность • Нефротический синдром • Цирроз

Диуретики

- Повышают скорость тока жидкости в дистальных почечных канальцах, увеличивая тем самым вымывание калия (как описано выше).
- Петлевые диуретики снижают реабсорбцию K^+ в толстой нисходящей части петли Генле.
- Калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен) блокируют реабсорбцию Na^+ в конечной части дистальных почечных канальцев и собирательных трубочках. Так как переход Na^+ в клетку создает отрицательный электрический градиент канальцевой жидкости, способствующий выведению K^+ , калийсберегающие диуретики снижают экскрецию калия.
- Спиринолактон является антагонистом альдостерона и таким образом блокирует реабсорбцию Na^+ и экскрецию калия в собирательных трубочках.

ПРИЧИНЫ ГИПОНАТРИЕМИИ

При оценке гипонатриемии важно рассматривать осмотическое состояние пациента.

Нормальная осмолярность — псевдогипонатриемия

- Гипонатриемия вследствие ошибки измерения, которая возникает при увеличении сухого остатка плазмы (увеличение количества липидов и белков).
- Чаще всего возникает при гипертриглицеридемии или парапротеинемии.

Высокая осмолярность — транслокационная гипонатриемия

- Возникает при наличии в плазме осмотически активных веществ, которые не могут пройти через клеточную мембрану.
- Многие вещества, такие как мочевина или этанол, могут входить в клетку и вызывают гипертоничность без дегидратации клетки.
- Вместе с тем у пациентов с сахарным диабетом при недостаточности инсулина глюкоза не может войти внутрь клетки, при этом вода проходит через клеточную мембрану, дегидратируя клетку и «разводя» натрий плазмы крови.
- Подобный эффект с развитием гипонатриемии возникает при ТУРП-синдроме (ТУРП — трансуретральная резекция простаты. — Прим. перев.), когда глицин (или раствор глюкозы) непреднамеренно попадает в сосудистое русло.

Низкая осмолярность — истинная гипонатриемия

Истинная гипонатриемия всегда является гипоосмолярным состоянием. Следующим этапом необходимо определить волемический статус пациента.

Гиповолемическая гипонатриемия

- Возникает при потере как натрия, так и воды, но потери натрия более выражены.
- Развивается при потере электролитов и воды через почки или желудочно-кишечный тракт.
- Обычно пациенты с данным состоянием потребляют воду или гипотонические жидкости, но в количестве, недостаточном для восстановления нормоволемии.
- Полезным может оказаться определение уровня натрия в моче: уровень менее 30 ммоль/л говорит о внепочечных потерях, тогда как уровень более 30 ммоль/л свидетельствует о первичном нарушении со стороны почек.

Нормоволемическая гипонатриемия

- Наиболее часто встречается у госпитализированных больных.
- Может наблюдаться небольшое повышение или снижение объема циркулирующей крови, однако это не имеет никаких клинических проявлений, включая отсутствие отеков.
- Наиболее частая причина данного состояния — некорректное использование гипотонических растворов.
- Нормоволемическая гипонатриемия может развиваться при синдроме неадекватной секреции АДГ (SIADH). Для постановки данного диагноза необходимо исключить дисфункцию почек, гипофиза, надпочечников и щитовидной железы, а также прием диуретиков.

Гиперволемическая гипонатриемия

- Характеризуется задержкой натрия и воды, но воды в большей степени.
- Как следствие общее содержание натрия в организме повышается.
- Все причины проявляются снижением выделения воды и обычно достаточно легко диагностируются.

ПРИЧИНЫ ГИПЕРНАТРИЕМИИ

Гипернатриемия возникает либо вследствие чрезмерного поступления соли в организм, либо (значительно чаще) в результате недостаточного поступления воды в организм. Как и в случае с гипонатриемией, важно оценить волемический статус пациента.

Гиповолемическая гипернатриемия

- Происходят потери как натрия, так и воды, однако дефицит воды более выражен.
- Может быть полезна оценка уровня натрия в моче:

Таблица 4. Причины гипернатриемии

Гиповолемическая (ренальная)	Гиповолемическая (экстраренальная)	Нормоволемическая	Гиперволемическая
<ul style="list-style-type: none"> Петлевые или осмотические диуретики Обструкция мочевыводящих путей Поражение почек 	<ul style="list-style-type: none"> Диарея/рвота Ожоги Фистулы 	<ul style="list-style-type: none"> Несахарный диабет (центральный и нефрогенный) Неощутимые потери 	<ul style="list-style-type: none"> Потребление Na^+ с пищей Синдром Кона Синдром Кушинга Введение гипертонического раствора, NaHCO_3 Диализ с использованием гипертонического диализата

уровень менее 30 ммоль/л свидетельствует о внепочечных причинах, тогда как уровень более 30 ммоль/л говорит о ренальных нарушениях.

- Данные пациенты либо не могут получить адекватное количество жидкости для возмещения ее потерь, либо им преднамеренно не дают необходимое количество жидкости.

Нормоволемическая гипернатриемия

- Возникает при частичном возмещении потерь воды.
- Может возникать при недостатке свободной воды или при притуплении чувства жажды, наблюдаемом у новорожденных и престарелых людей.

Гиперволемическая гипернатриемия

- Наблюдается при задержке натрия и недостаточном поступлении воды в организм.
- Встречается значительно реже, чем другие два типа гипернатриемии.

ПРИЧИНЫ ГИПОКАЛИЕМИИ

Гипокалиемия развивается в результате перемещения калия внутрь клетки или, более часто, в результате общего дефицита калия в организме. Иногда данные причины могут сочетаться.

Перемещение калия внутрь клетки

- Избыток инсулина (экзогенного или эндогенного).
- Агонисты β -адренорецепторов (такие как эндогенные катехоламины или экзогенный сальбутамол).
- Передозировка теофиллина.
- Острое повышение уровня плазменного рН.

Общий дефицит калия в организме

- Может возникать в результате либо сниженного поступления, либо повышенных потерь.
- Чтобы возникло состояние гипокалиемии, имеющее клинические проявления, обедненная калием диета должна соблюдаться в течение длительного времени: поэтому наиболее часто возникает у людей, страдающих алкоголизмом.
- Избыточные потери могут быть почечного или внепочечного происхождения.

Почечные причины включают:

- Прием диуретиков.
- Избыток минералокортикоидов.
- Избыток глюкокортикоидов.
- Почечный канальцевый ацидоз, тип I и II.
- Диабетический кетоацидоз — глюкоза вызывает осмотический диурез, вымывающий калий.
- Рвота — гипокалиемия возникает не в результате потери калия с рвотными массами, а в результате

потери H^+ и воды, приводящей к метаболическому алкалозу и повышению уровня альдостерона.

- Уретеросигмоидостомия.
- Редкие врожденные состояния, такие как синдромы Барттера (*Bartter*) и Гительмана (*Gitelman*).

Внепочечные причины включают:

- Недостаточное поступление.
- Избыточное потоотделение.
- Хроническая диарея.
- Фистулы желудочно-кишечного тракта.

ПРИЧИНЫ ГИПЕРКАЛИЕМИИ

Гиперкалиемия может возникать в результате повышения общего уровня калия в организме или острого смещения калия из внутриклеточного пространства во внеклеточное.

Смещение калия во внеклеточное пространство

- Ацидоз — ионы H^+ поступают в клетки, обмениваясь на K^+ .
- Дефицит инсулина, с развитием гипергликемии. Следует отметить, что данное состояние часто сочетается с глубоким общим дефицитом калия.
- Интоксикация сердечными гликозидами — в результате ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы.
- β -блокаторы — типично только умеренное повышение калия.
- Физические упражнения — калий выходит из скелетных мышц в результате их сокращения.
- Введение суксаметония (сукцинилхолина). Фасцикуляции вызывают выход калия из скелетных мышц подобно физической активности, но более остро и более массивно. Однократное введение препарата может вызвать подъем плазменного уровня калия на 1,0 ммоль/л. Если у пациента уже имеется высокий уровень калия, то этого может оказаться достаточно для возникновения фатальной аритмии. У пациентов с денервированной мускулатурой обычные механизмы удержания ацетилхолиновых рецепторов в синаптической щели повреждены и рецепторы распространяются по всей поверхности мышечных волокон (экстраинаптические рецепторы). Введение суксаметония таким больным противопоказано, так как он вызывает выброс калия, что часто приводит к опасной гиперкалиемии.

Избыточное поступление калия

- Разрушение клеток, происходящее при гемолизе, рабдомиолизе или на фоне резорбтивного синдрома при онкологической патологии.

- Неправильное назначение калийсодержащих растворов является очень важной причиной гиперкалиемии у госпитализированных больных.

Нарушение почечной экскреции

- Сниженная скорость клубочковой фильтрации — почечная недостаточность является наиболее частой причиной гиперкалиемии.
- Минералокортикоидная недостаточность — может развиваться при первичной надпочечниковой недостаточности, гипоренинемическом гипоальдостеронизме (почечный канальцевый ацидоз, тип IV) или при приеме препаратов, таких как ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II или спиронолактон.
- Калийсберегающие диуретики (см. выше).
- Первичное поражение почек (такое как интерстициальный нефрит), вызывающее снижение экскреции калия в дистальных почечных канальцах и собирающих трубочках.

Псевдогиперкалиемия

- Частая причина ложного повышения уровня калия.
- Наиболее часто возникает при гемолизе *in vitro* или длительном нахождении турникета на конечности перед забором образца крови.
- Данное состояние может наблюдаться у пациентов со значительным повышением уровня лейкоцитов или тромбоцитов вследствие секреции калия этими клетками до проведения лабораторного анализа.

ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

В целом влияние повышения или снижения плазменного уровня Na^+ или K^+ на организм зависит от скорости развития этих изменений. Например, очень низкий уровень Na^+ может быть достигнут без появления значимых симптомов, если данное состояние развивается постепенно, в течение нескольких месяцев. Подобным же образом пациенты с хронической почечной недостаточностью могут переносить показатели гиперкалиемии, которые являются фатальными при достижении их в течение нескольких часов. Однако имеются пограничные, критические значения концентрации электролитов, при выходе за пределы которых нормальные физиологические процессы нарушаются независимо от скорости развития этих изменений.

Может представлять опасность и излишне быстрая коррекция электролитных нарушений. При принятии решения о сроках и объеме терапии необходимо соотнести опасность самого состояния, требующего лечения, и осложнения планируемой терапии.

Проявления и устранение гипонатриемии

Нормальная концентрация натрия в плазме составляет 135–145 ммоль/л, однако снижение ее до 125 ммоль/л или повышение до 150 ммоль/л часто никак не проявляется. При снижении ниже или выше этих пределов возникают тошнота, летаргия, слабость и спутанность сознания. При Na^+ более 160 ммоль/л или менее 110 ммоль/л развиваются судороги, кома и смерть.

При снижении уровня натрия и осмолярности вода устремляется внутрь клеток, вызывая их набухание, что наиболее опасно для клеток головного мозга. Существует несколько факторов, повышающих риск осложнений гипонатриемии или ее лечения:

- Риск развития острого гипонатриемического отека головного мозга выше у послеоперационных больных, женщин в пременопаузе, у пожилых женщин, принимающих тиазиды, у детей и у пациентов с гипоксемией.
- У пациентов с плохим питанием, алкоголиков, пациентов с ожогами или гипокалиемией высок риск развития осмотического миелинолиза при очень быстрой коррекции гипонатриемии.

Недавний литературный обзор показал, что на настоящий момент не существует согласованности в отношении лечения диснатриемии. Вместе с тем все авторы едины в отношении необходимости разграничения остро возникшей гипонатриемии (которая развилась менее чем за 48 часов) и хронической гипонатриемии. Данное разграничение важно в отношении лечения этих двух групп больных.

Многие исследователи считают, что коррекция гипонатриемии, которая развилась остро (например, в раннем послеоперационном периоде), может быть достаточно безопасно проведена в быстром режиме. Быстрая коррекция показана лишь тем пациентам, у которых имеются симптомы гипонатриемии, при этом ее целью является достижение такой концентрации натрия, при которой симптоматика исчезает. В ряде руководств скорость коррекции гипонатриемии до 2 ммоль/л/час считается безопасной на начальном этапе лечения остро возникшего состояния. В данной ситуации коррекция до концентрации $\text{Na}^+ > 135$ ммоль/л может быть безопасной, но совсем не обязательно должна быть быстрой, если симптомы гипонатриемии разрешились.

Методы быстрой коррекции включают введение фуросемида и/или гипертонического раствора NaCl , при этом концентрация Na^+ контролируется каждый час.

Лечение хронической гипонатриемии также зависит от наличия или отсутствия симптомов. При наличии симптомов допустима быстрая коррекция на 10 ммоль/л. Однако после этого скорость коррекции должна быть ограничена 1,5 ммоль/л/ч и не более чем 8 ммоль/л в сутки. В некоторых источниках как безопасная приводится скорость 12 ммоль/л в сутки.

В основе лечения данных пациентов лежит ограничение жидкости. Необходим регулярный неврологический осмотр; концентрация электролитов по меньшей мере измеряется каждые 12 часов. В отношении долгосрочного лечения важно определить причину данного состояния и направить терапию на ее устранение. В будущем для долгосрочного лечения хронической гипонатриемии, вероятно, будут использоваться селективные антагонисты АДГ (так называемые аквуретики).

Во всех случаях при наличии гиповолемии первоначально она должна быть скорректирована с помощью 0,9% раствора натрия хлорида. Это устранил ответный

выброс АДГ, который усиливает дисбаланс между натрием и водой. У пациентов с гиперволемией целью терапии является ограничение поступления жидкости в организм, ограничение поступления солей и назначение петлевых диуретиков. Аквуретики также могут оказаться полезными в данной группе пациентов.

Хотя доказательства ухудшения исхода у пациентов с хронической гипонатриемией практически отсутствуют, умеренное бессимптомное снижение уровня натрия следует считать относительным противопоказанием для плановых хирургических вмешательств.

Устранение гипернатриемии

Вначале необходимо провести коррекцию дефицита объема циркулирующей крови с помощью 0,9% раствора NaCl до исчезновения признаков гиповолемии, таких как ортостатическая гипотензия. Также необходимо определить причину потери жидкости и устранить ее.

Общий дефицит воды в организме может быть рассчитан на основе уровня натрия в плазме крови и допущения, что вода составляет 60% массы тела. Полученный расчетным путем дефицит должен быть устранен с помощью 5% раствора глюкозы, при этом половина полученного объема должна быть введена в течение первых 12–24 часов, а оставшаяся часть в течение последующих 24–36 часов. В случае гиперволемической гипернатриемии целью терапии является удаление избытка натрия, для чего используются петлевые диуретики или диализ в случае дисфункции почек.

Проявления гипокалиемии

Клинические проявления гипокалиемии зависят от концентрации калия в плазме. Нормальный уровень составляет 3,5–4,5 ммоль/л, однако уровень 3,0–3,5 ммоль/л часто не проявляется никакой симптоматикой. При уровне менее 3,0 ммоль/л появляются слабость, утомляемость и запоры. Ниже 2,5 ммоль/л могут появляться некрозы мышц (вероятно, вследствие неспособности увеличить кровоток при физической нагрузке), а при уровне менее 2,0 ммоль/л развивается восходящий паралич, приводящий в итоге к нарушению дыхания.

У пациентов без сопутствующей кардиальной патологии симптоматика со стороны миокарда отсутствует даже при уровне калия менее 3,0 ммоль/л. Однако у пациентов с ишемической болезнью сердца, с сердечной недостаточностью или левожелудочковой недостаточностью выше риск аритмий даже при небольшой или умеренной гипокалиемии. Вначале на ЭКГ появляется зубец U с постепенной депрессией сегмента ST и сглаживанием зубца T. Может возникнуть расширение комплекса QRS, удлинение интервала PR, а также повышение вероятности желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, особенно на фоне приема дигоксина.

Почечные эффекты гипокалиемии включают в себя метаболический ацидоз, повышение аммионогенеза, а при персистенции гипокалиемии — множественные структурные изменения в почках.

Как и в случае с натрием, скорость изменения концентрации K^+ имеет большое значение в отношении выраженности симптоматики.

Коррекция гипокалиемии

Если внутриклеточное перемещение K^+ (токсичность теофиллина, гиперинсулинемия) исключено, лечение должно быть направлено на возмещение дефицита калия. В идеале дефицит лучше возмещать, используя богатую калием пищу, однако в тяжелых ситуациях коррекцию необходимо начинать с внутривенного введения через центральную вену в условиях реанимационного отделения. В то же время бесконтрольное внутривенное введение калия является наиболее частой причиной гиперкалиемии у госпитализированных больных. В связи с этим скорость введения калия не должна превышать 20 ммоль/ч, при этом требуется непрерывный мониторинг сердечной деятельности.

При отсутствии факторов, способствующих внутриклеточному перемещению калия, концентрация калия в плазме может быть использована как показатель общего дефицита калия в организме. Снижение уровня калия с 3,5 до 3,0 ммоль/л свидетельствует о дефиците в 5% (≈ 175 ммоль); снижение с 3,0 до 2,0 ммоль/л говорит о прогрессировании дефицита еще на 200–400 ммоль. Гипокалиемия часто сочетается с дефицитом магния, уровень которого также необходимо контролировать и корректировать.

У пациентов с кардиальной патологией в послеоперационном периоде калий часто назначают профилактически. Имеются доказательства, что небольшое повышение K^+ (в пределах нормы) может снизить частоту электрофизиологических аномалий сердечной деятельности, таких как появление зубца U, расщепление зубца T, а также появление признаков гликозидной интоксикации. Имеются данные в пользу поддержания концентрации калия между 4,0–4,5 ммоль/л у пациентов после кардиохирургических вмешательств и больных, принимающих хинидин и соталол (имеющих предрасположенность к развитию *torsades de pointes* — тахикардии типа «пируэт»). Кроме того, дополнительное введение калия может оказаться полезным пациентам с нарушением реполяризации на фоне застойной сердечной недостаточности. Вместе с тем в настоящее время не рекомендуется искусственно повышать концентрацию калия до исчезновения единичных желудочковых экстрасистол или в качестве стандартного компонента ведения послеоперационных больных.

Проявления гиперкалиемии

Наиболее важные эффекты гиперкалиемии оказывает на сердечную деятельность. Концентрация калия менее 6,0 ммоль/л редко вызывает появление какой-либо симптоматики. При увеличении концентрации появляются изменения на ЭКГ: вначале заостренный зубец T, затем при достижении уровня $> 7,0$ ммоль/л расширение зубца P и комплекса QRS. Наконец, ЭКГ приобретает синусоидальную форму, что является предвестником остановки сердца. Терминальные изменения на ЭКГ могут появиться очень быстро, поэтому даже небольшое увеличение уровня калия, сопровождающееся появлением каких-либо изменений на ЭКГ, должно служить основанием для немедленного начала терапии.

Как и при других нарушениях электролитного баланса, большое значение имеет скорость развития гиперкалиемии. Относительно небольшое повышение, произошедшее за короткое время, может привести к фатальным аритмиям, тогда как значительное повышение уровня калия может безболезненно переноситься (например, бессимптомное начало почечной недостаточности), если развивается в течение длительного периода.

Прочие последствия гиперкалиемии включают парестезии, слабость, параличи, сниженную почечную продукцию аммония, повышенную задержку почками H^+ с развитием метаболического ацидоза, натриурез, а также повышение уровней альдостерона и инсулина.

Коррекция гиперкалиемии

Все методы терапии, направленные на уменьшение концентрации K^+ , можно разделить на две группы: кратковременно перемещающие калий во внутриклеточное пространство и удаляющие избыток калия из организма. Первая группа методов может быть использована у большинства пациентов с гиперкалиемией, так как не все пациенты с гиперкалиемией имеют избыток общего содержания калия в организме.

Классическим примером является диабетический кетоацидоз, при котором наблюдается повышение концентрации калия вследствие нарушения проницаемости клеточной мембраны на фоне отсутствия инсулина. Вместе с тем общее содержание калия в организме снижено. В этой ситуации необходима немедленная терапия, направленная на снижение концентрации калия. Необходимо помнить, что как только лечение будет начато, клетки быстро восстановят свою проницаемость, что может привести к гипокалиемии.

Недавний Кохрейновский (*Cochrane*) обзор различных методов коррекции гиперкалиемии показал, что, несмотря на высокую частоту гиперкалиемии у госпитализированных больных, доказательная база очень мала, чтобы рекомендовать какой-либо из методов в качестве наиболее эффективного. Среди приемов, направленных на снижение концентрации калия в плазме, наиболее часто рекомендуются следующие:

- инфузия глюкозы с инсулином,
- небулизация (ингаляция) агонистов β_2 -рецепторов,
- внутривенное введение бикарбоната натрия.

Среди этих методов эффективными являются как введение глюкозо-инсулиновой смеси, так и небулизация/ингаляция β -агониста, причем их комбинация является более действенной, чем изолированное

использование каждого из методов. Данные об эффективности бикарбоната натрия противоречивы.

В схожем обзоре сравнивались два метода удаления избытка калия из организма: калийабсорбирующие стираминовые смолы и диализ. В обзоре было показано, что смолы были неэффективны уже спустя 4 часа после их назначения, однако более длительное исследование не проводилось. Диализ же эффективно снижал калий в течение всего периода.

В дополнение как средство, быстро купирующее нарушения реполяризации, возникающие при тяжелой гиперкалиемии, рекомендуется использовать внутривенное введение препаратов кальция (кальция глюконат или кальция хлорид). Необходимость применения препаратов кальция подтверждается в исследованиях на животных и экспериментальных работах, однако рандомизированных исследований, на основе которых можно было бы рекомендовать какой-либо конкретный препарат, проведено не было. Всегда необходимо помнить, что краеугольным камнем в лечении гиперкалиемии является диагностика и устранение ее причины.

ВЫВОДЫ

Электролитный дисбаланс часто развивается у хирургических больных. Поскольку многие из них седатированы или не получают пищи и жидкости естественным путем, им проводится длительная инфузионная терапия. Предоперационная подготовка кишечника или кишечная непроходимость могут вызвать тяжелую дегидратацию у пациентов. Во время вмешательства у хирургических пациентов часто случаются значительные сдвиги водного баланса, после операции нередко развивается задержка жидкости вследствие стрессорного ответа и избыточной секреции АДГ.

В целом нарушения гомеостаза натрия и калия весьма распространены и специалистам практически повседневно приходится сталкиваться с этой проблемой в клинической практике. Часто коррекция этих нарушений проводится некорректно, что может быть следствием недостаточных базовых знаний. Бесконтрольное периоперационное введение жидкости, а также неадекватный подход к мониторингу концентрации электролитов повышают риск развития ряда осложнений.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006; **332**: 702–705.
2. Mahoney BA, Smith WAD, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Issue 2.

Физиология эндокринной системы

П. А. Фарлинг*, М. Е. Макбрайн и Д. Бреслин

* E-mail: peter.farling@dnet.co.uk

Использованные сокращения:

АДГ	ADH	антидиуретический гормон	T ₃		трийодтиронин
ГР	GH	гормон роста	T ₄		тироксин
СЛ	GHRH	гормон, стимулирующий высвобождение гормона роста (соматолиберин)	СС	GHRH	гормон, подавляющий высвобождение гормона роста (соматостатин)
ЛГ	LH	лютеинизирующий гормон	ФСГ	FSH	фолликулостимулирующий гормон
ТСГ	TSH	тиреостимулирующий гормон	ДП	DDAVP	десмопрессин
АКТГ	ACTH	адренокортикотропный гормон	КЛ	CRH	кортиколиберин

ВВЕДЕНИЕ

Роль эндокринной системы заключается в координации многочисленных процессов, происходящих в организме, и реализуется посредством химических мессенджеров — гормонов. Эти соединения отвечают за поддержание постоянства внутренней среды (гомеостаз), контролируют накопление и утилизацию энергетических субстратов, регулируют процессы роста, размножения и реакции на внешние раздражители, в частности стресс, которому уделяется особое внимание в анестезиологии.

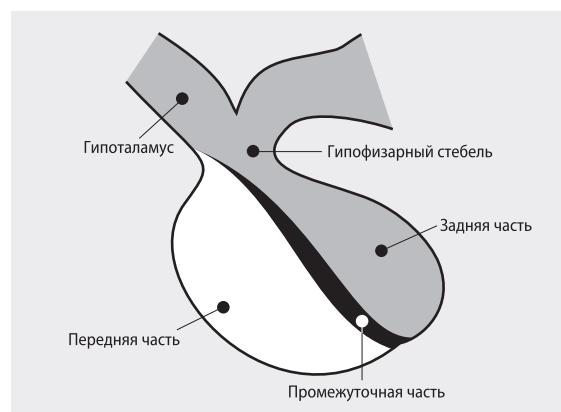
ГИПОФИЗ**Анатомия**

Гипофиз заключен в дуральный мешок, лежащий в углублении клиновидной кости черепа (*sella turcica* — турецкое седло). С обеих сторон он граничит с кавернозными синусами, через которые проходят сонные артерии, а также III, IV и VI пары черепно-мозговых нервов. В области дна третьего желудочка гипофиз связан с гипоталамусом посредством гипофизарного стебля (*infundibulum* — воронка), который проходит через аперттуру складки твердой мозговой оболочки, образующей «крышу» турецкого седла (диафрагма седла).

Гипофиз состоит из двух частей. Задняя доля (нейрогипофиз) сформирована образующимся по ходу вниз утолщением воронки и эмбриологически развивается из головного мозга. В составе воронки проходят аксоны нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Нервные окончания заканчиваются на поверхности капилляров задней доли, что позволяет им секретировать два нейрогипофизарных гормона: антидиуретический гормон (АДГ) и окситоцин.

Передняя доля (аденогипофиз) значительно больше нейрогипофиза и в свою очередь состоит из трех частей, частично окружающих заднюю долю и воронку (рисунок 1). Основной объем передней доли занимает ее дистальный отдел. Промежуточная часть (*pars intermedia*) представляет собой тонкую прослойку нефункционирующей железистой ткани и заполняет узкую расщелину, разделяющую переднюю и заднюю доли. Инфундибулярная часть передней доли сужается в верхнем направлении и частично окружает воронку.

Кровоснабжение гипофиза происходит из ветвей внутренних сонных и передних мозговых артерий. Венозные системы гипофиза и гипоталамуса связаны посредством гипоталамо-гипофизарной портальной системы (рисунок 2), благодаря которой осуществляется доставка к гипофизу факторов, выделяющихся в нижних отделах гипоталамуса. Вены гипофиза впадают в кавернозные синусы.

**Рисунок 1.** Гипофиз**Содержание**

Статья дает представление об основах физиологии ключевых эндокринных желез: гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Прочие железы внутренней секреции, включая поджелудочную железу, гипоталамус, околощитовидные и половые железы, не будут рассмотрены в рамках этого обзора. Следует также помнить, что многие органы, в том числе печень, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт, эпифиз (шишковидное тело) и тимус, способны выделять ряд гормоноподобных факторов.

P. A. Farling
Consultant,
Department of
Anaesthetics,
Royal Victoria Hospital
Belfast BT12 6BA, UK

M. E. McBrien
Consultant,
Department of
Anaesthetics,
Royal Victoria Hospital
Belfast BT12 6BA, UK

D. Breslin
Research Fellow,
Department of
Anaesthetics
The Queen's University
Belfast BT9 7BL, UK

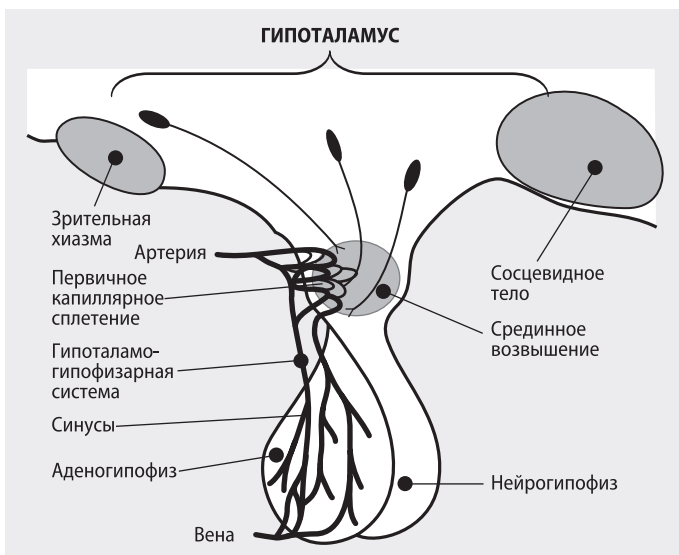


Рисунок 2. Гипоталамо-гипофизарная венозная воротная система

Клетки аденогипофиза человека классически принято классифицировать в зависимости от характера их гистологического окрашивания на хромофобные, ацидофильные и базофильные. Современные иммунохимические методы и электронная микроскопия позволяют выделить пять типов клеток:

- 1) соматотропные, которые секретируют гормон роста (ГР/соматотропин),
- 2) лактотропные (секретируют пролактин),
- 3) тиреотропные (секретируют тиреостимулирующий гормон — ТСГ),
- 4) гонадотропные (лютеинизирующий и фолликуло-стимулирующий гормон),
- 5) кортикотропные (адренокортикотропный гормон).

Эти гормоны регулируют огромное количество процессов (рисунок 3). В цитологический состав гипофиза входят также инертные несекретирующие клетки, известные как нуль-клетки.

Гипоталамическая регуляция секреторной активности гипофиза

Секреция практически всех гормонов гипофизарного происхождения находится под гуморальным или нейрональным контролем гипоталамуса. В последнем интегрируется информация, стекающаяся по нервным окончаниям практически от всех областей организма. Активность гипоталамуса, в свою очередь, имеет отрицательную обратную связь с концентрацией гормонов, за активность синтеза которых отвечают гипофизарные

факторы (рисунок 4). Это означает, что при снижении концентрации какого-либо гормона в крови, протекающей через гипоталамус, активизируется синтез соответствующего релизинг-фактора или соединения, стимулирующего выработку необходимого гормона гипофиза. Эта последовательность процессов приводит к активации синтеза и высвобождению гормона в эндокринном органе-мишени. Вследствие этого концентрация гормона в крови возрастает, что ингибирует секрецию и высвобождение гипоталамических стимулирующих факторов.

Секреторная активность задней доли гипофиза находится под контролем нервных волокон, исходящих из гипоталамуса. Соединения с гормональной активностью поступают по аксонам данных волокон, которые заканчиваются на стенке сосудов нейрогипофиза.

Секреторная активность передней доли гипофиза находится под влиянием гормонов, носящих название гипоталамических релизинг-факторов и ингибиторов. Они достигают гипофиза посредством гипоталамогипофизарной портальной системы и модулируют секреторную активность соответствующих glandулярных клеток.

ГОРМОНЫ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Гормон роста

Эффекты

- Гормон роста (ГР) стимулирует рост костей, хрящей и мягких тканей, Этот эффект опосредован инсулиноподобным фактором роста (ИПФР / IGF-1, соматомедин С). Гормон роста стимулирует образование ИПФР в ткани печени, почек и других органов. Если уровень ГР повышается до окончания слияния эпифизарных зон костей, развивается гигантизм. После окончания процессов эпифизарного роста дальнейшее увеличение размеров костей становится невозможным, а повышение уровня ГР в данном случае ведет к акромегалии. С данной патологией может быть связан ряд проблем, кратко представленных в таблице 1.
- Усиление синтеза белка во всех клетках тела.
- Мобилизация жира посредством высвобождения из адипоцитов жирных кислот.
- Снижение скорости утилизации глюкозы всеми органами и тканями вследствие уменьшения ее захвата клетками (антагонизм с инсулином).
- Усиление продукции глюкозы печенью.
- Стимуляция эритропоэза.

Таблица 1. Основные анестезиологические проблемы, связанные с проведением вмешательств на гипофизе и акромегалией

Проблема	Решение
Увеличение размеров нижней челюсти, участков глотки и гортани, языка, что может сопровождаться трудностями при проведении вентиляции/интубации, сонным апноэ, влечет за собой различные осложнения	Внимательное предоперационное обследование. В сложных случаях решите вопрос о необходимости трахеостомии (в условиях местной анестезии) или фиброоптической интубации
Кардиомиопатия с явлениями дилатации полостей ведет к застойной сердечной недостаточности	Оценка функции сердечно-сосудистой системы должна включать ЭКГ и рентгенографию грудной клетки. В случае гипертензии перед вмешательством необходимо достигнуть медикаментозной стабилизации АД
Нарушение толерантности к глюкозе	Регулярный контроль уровня глюкозы крови. Может потребоваться периперационная инсулинотерапия

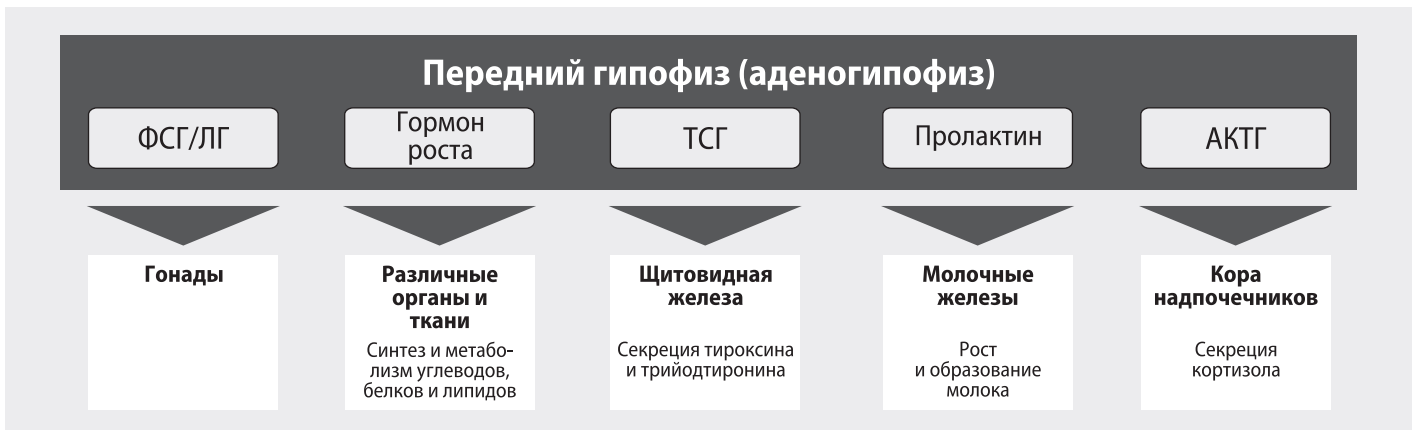


Рисунок 3. Органы-мишени и эффекты гормонов гипофиза

- Снижение экскреции Na^+ и K^+ на фоне повышения абсорбции Ca^{2+} в кишечнике.

Регуляция

Высвобождение ГР из передней доли гипофиза находится под гипоталамическим контролем, осуществляемым посредством секреции в гипоталамо-гипофизарную портальную систему релизинг-фактора (соматолиберин, GHRH) и ингибирующего фактора (соматостатин, GHRIN). Концентрация ГР и инсулиноподобного фактора роста-1 имеет обратную отрицательную связь с секреторной активностью гипофиза и гипоталамуса.

Стимулы, которые вызывают усиление секреции ГР, могут быть разделены на три общие категории:

- Гипогликемия и голодание.
- Повышение концентрации определенных аминокислот в плазме.
- Стрессовые состояния.

Секреция ГР снижается в ответ на повышение концентрации в плазме глюкозы, свободных жирных кислот и кортизола, а также во время быстрой («быстрое движение глаз» / REM) фазы сна.

Пролактин

Эффекты

Пролактин стимулирует образование молока, оказывая непосредственное влияние на секреторную ткань молочной железы после родов. Вместе с эстрогеном и прогестероном данный гормон запускает и поддерживает процесс лактации.

Регуляция

За тоническое подавление секреции пролактина отвечает допамин, который высвобождается гипоталамусом в гипоталамо-гипофизарную портальную систему. Процесс кормления ребенка грудью является одним из процессов, сопровождающихся периодическим выделением пролактинстимулирующего (релизинг) фактора гипоталамуса и соответственно усилением секреции пролактина.

Тиреостимулирующий гормон (ТСГ)

Эффекты

Данный фактор усиливает все процессы, протекающие в glandularных клетках щитовидной железы, что

сопровождается повышением продукции и секреции тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Постоянное повышение уровня ТСГ ведет к гипертрофии и усилению васкуляризации щитовидной железы.

Регуляция

Тиреостимулирующий гормон (ТСГ) образуется и выделяется в кровь клетками передней доли гипофиза под влиянием тиреотропного релизинг-фактора гипоталамуса (тиреотропин). Последний поступает в гипофиз при участии все той же гипоталамо-гипофизарной портальной системы. Образующийся в гипоталамусе соматостатин наряду с подавлением образования гормона роста может угнетать также и выделение ТСГ гипофиза. Концентрация свободного тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в плазме по механизму обратной отрицательной связи регулирует синтез соответствующих регуляторных факторов гипоталамуса и гипофиза.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ)

Эффекты

У мужчин ФСГ отвечает за сперматогенез посредством стимуляции клеток Сертоли (*Sertoli*). У женщин этот гормон стимулирует в яичниках раннюю фазу созревания фолликулов. У мужчин лютеинизирующий гормон усиливает продукцию тестостерона в яичках посредством воздействия на клетки Лейдига (*Leydig*), у женщин — отвечает за фазу окончательного созревания фолликулов и секреции ими эстрогена.

Регуляция

Как у мужчин, так и у женщин продукция ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза регулируется гонадотропным релизинг-гормоном гипоталамуса, который поступает в аденогипофиз по портальной венозной системе. Уровень ФСГ и ЛГ в циркуляции регулируется при участии механизма обратной отрицательной связи, за реализацию которой отвечает концентрация тестостерона, эстрогена и ингибина (образуется в яичках и яичниках в ответ на воздействие ФСГ).

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) образуется в аденогипофизе в результате ферментативного расщепления его предшественника проопиомеланокортина

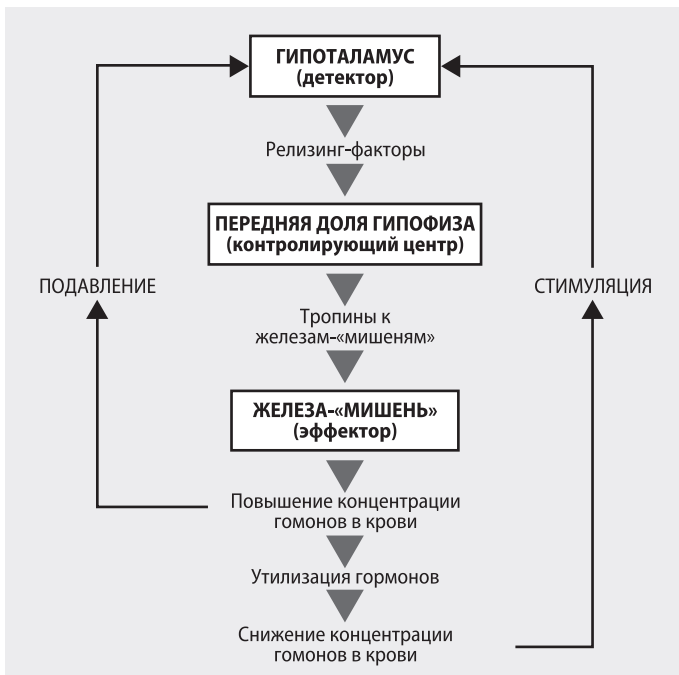


Рисунок 4. Механизм отрицательной обратной связи в регуляции секреции гормонов аденогипофиза

(ПОМК/РОМС). Этот полипептид подвергается гидролизу в кортикотропных клетках гипофиза с образованием АКТГ и β -липотрофина (β -LRH). Некоторая часть β -липотрофина подвергается дальнейшему расщеплению с образованием β -эндорфина. Передняя доля гипофиза секретирует все три фактора: АКТГ, β -липотрофин и β -эндорфин. Физиологическая роль β -LRH неизвестна, тогда как β -эндорфин является эндогенным опиоидным пептидом.

Эффекты

Адренкортикотропный гормон стимулирует образование кортизола (гидрокортизона) и андрогенов в волокнистой и сетчатой зонах коры надпочечников. Этот гормон также оказывает действие и на клетки зернистой зоны, запуская синтез альдостерона в ответ на повышение концентрации ионов K^+ , активности ангиотензина или снижение общего содержания натрия в организме.

Регуляция

Адренкортикотропный гормон синтезируется передней долей гипофиза в ответ на стимулирующее действие гипоталамического кортикотропина (рисунок 5). Влияние любых стрессовых возбуждающих факторов на гипоталамус вызывает высвобождение кортикотропина, что ведет к выделению АКТГ гипофизом и усилению продукции кортизола в коре надпочечников. Существующая прямая обратная связь между уровнем кортизола, секреторной активностью гипоталамуса и аденогипофиза направлена на стабилизацию плазменной концентрации кортизола.

ГОРМОНЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Первичное образование антидиуретического гормона (АДГ) происходит в супраоптических, а окситоцина — в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Оба гормона транспортируются из гипоталамуса в нейрогипофиз

по аксонам воронки. В условиях функционального покоя в области окончаний нервных волокон задней доли гипофиза накапливается значительное количество этих соединений. Возникновение в соответствующих ядрах потенциалов возбуждения приводит к высвобождению гормонов и их абсорбции прилежащими капиллярами.

Антидиуретический гормон

Эффекты

Антидиуретический гормон (АДГ) вызывает повышение проницаемости собирательных трубочек почек, что приводит к усилению реабсорбции воды из тубулярной жидкости и ее задержке в организме.

Регуляция

Секреция АДГ запускается в ответ на повышение осмолярности плазмы, снижение объема внеклеточной жидкости, боль и другие стрессовые состояния, а также в ответ на некоторые препараты, включая морфин и барбитураты. Процесс образования гормона подавляется алкоголем.

Окситоцин

Эффекты

- Сокращение беременной матки.
- Сокращение мышечно-эпителиальных клеток лактирующей молочной железы, что вызывает изгнание молока из млечных альвеол в протоки и далее в направлении соска.

Регуляция

Секреция окситоцина повышается во время родов. Процесс продвижения плода вниз по родовому каналу запускает возникновение импульсов по афферентным нервным волокнам, связанных с гипоталамусом. Эта последовательность событий приводит к высвобождению окситоцина, который усиливает процесс родов. Во время кормления происходит раздражение тактильных рецепторов соска. Возникающие импульсы передаются в гипоталамус, что также запускает высвобождение окситоцина и, как следствие, выделение молока.

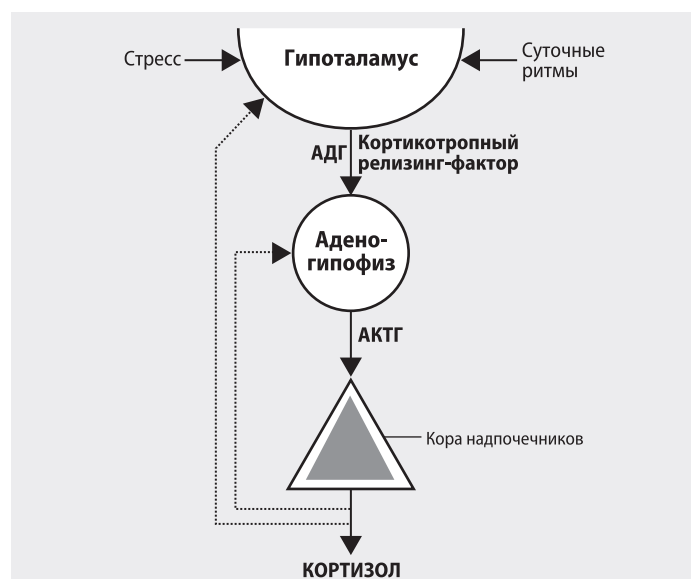


Рисунок 5. Регуляция образования глюкокортикоидов

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Эмбриология

Щитовидная железа развивается из дорсального отдела глотки в области между первым и вторым глоточными карманами. Закладка разрастается в каудальном направлении в виде тубулярного протока, который в итоге разделяется с образованием перешейка и долей. Щитовидноязычный проток распространяется от слепого отверстия, расположенного на дне полости рта, до подъязычной кости. Пирамидальная доля железы развивается из дистальной части протока. Аберрантная (аномально расположенная) тиреоидная ткань, например язычная железа, может возникать вследствие персистенции участков щитовидно-язычного протока.

Анатомия

Хотя термин «*thyreo*» имеет греческое происхождение и означает щит, очертания железы обычно сравнивают с формой бабочки. Щитовидная железа расположена в области передней поверхности шеи и граничит с переднебоковой поверхностью гортани и трахеи. Ее передняя поверхность имеет выпуклую, задняя — вогнутую форму. Железа состоит из двух долей, объединенных между собой перешейком (*isthmus*) (рисунок 6). Перешеек лежит над трахеей непосредственно ниже уровня перстневидного хряща. Боковые доли лежат с обеих сторон от гортани, имеют форму, напоминающую конус, и достигают уровня середины щитовидного хряща. Наивысшие точки обеих долей известны также под названием «верхний полюс». Подобно этому, наиболее низкие точки называются нижними полюсами долей. Железа имеет красновато-коричневую окраску, что связано с ее богатым кровоснабжением.

Гистология

Каждая доля состоит из сферических фолликулов, окруженных капиллярами. Щитовидные фолликулы выстланы однорядным эпителием и образуют полость, заполненную коллоидом, содержащим связанные в виде тиреоглобулина гормоны. Секретирующие кальцитонин С-клетки расположены вне фолликулов.

Синтез и транспорт тиреоидных гормонов

Поступающие с пищей йодиды накапливаются в ткани железы и окисляются в фолликулярных клетках

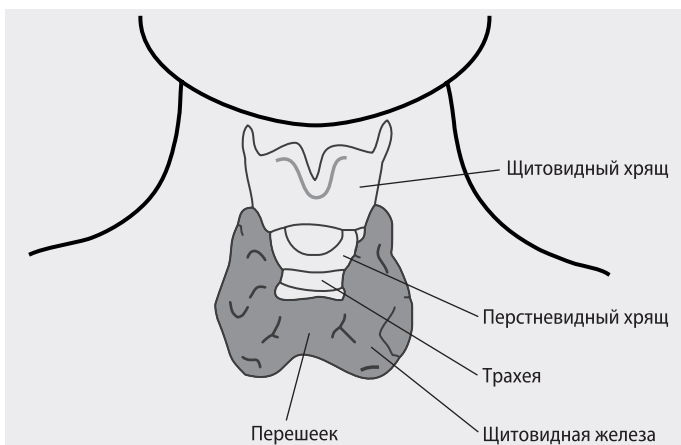


Рисунок 6. Щитовидная железа

до молекулярного йода. Далее йод связывается с молекулами тирозина, представленными в составе тиреоглобулина, высокомолекулярного протеина, синтезируемого тиреоцитами и накапливающегося в фолликулах (рисунок 7). Соединение тирозина с йодом приводит к образованию трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), которые затем поступают в кровь. Антитиреоидные препараты блокируют образование T_3 и T_4 , воздействуя на различные этапы их синтеза, например, карбимазол тормозит окисление йодида и йодирование тирозина. Все процессы, задействованные в синтезе гормонов щитовидной железы, стимулируются тиреостимулирующим гормоном (ТСГ), образуемым в аденогипофизе.

Тироксин (T_4) переносится кровью в связанной форме, вступая в связь с такими белками плазмы, как тироксинсвязывающий глобулин и альбумин. Сродство T_3 к белкам плазмы по сравнению с T_4 выражено меньше. Тиреоидные гормоны распадаются в печени и скелетных мышцах, что обеспечивает рециркуляцию большей части йода, незначительное его количество теряется с мочой и калом. Тем не менее существует необходимость в постоянном поступлении некоторых количеств йода с пищей. Время полураспада тироксина составляет 7 дней, трийодтиронина — 1 день.

Регуляция секреции тиреоидных гормонов

Существует два основных механизма регуляции секреции гормонов щитовидной железы. Первый из них заключается в способности щитовидной железы к ауторегуляции, которая состоит в адаптации к количеству йода, поступающего с пищей. Второй механизм регуляции основан на выделении ТСГ передней долей гипофиза. Прочие соединения, например нейротрансмиттеры, простагландины и факторы роста, также могут играть регуляторную роль, но их физиологическое значение еще предстоит уточнить.

Поступление йодидов контролируется посредством контроля их влияния на плазменный уровень гормонов щитовидной железы, а также саму щитовидную железу, поскольку соединения йода подавляют ответ тиреоцитов на ТСГ. Высокие дозы йода подавляют высвобождение

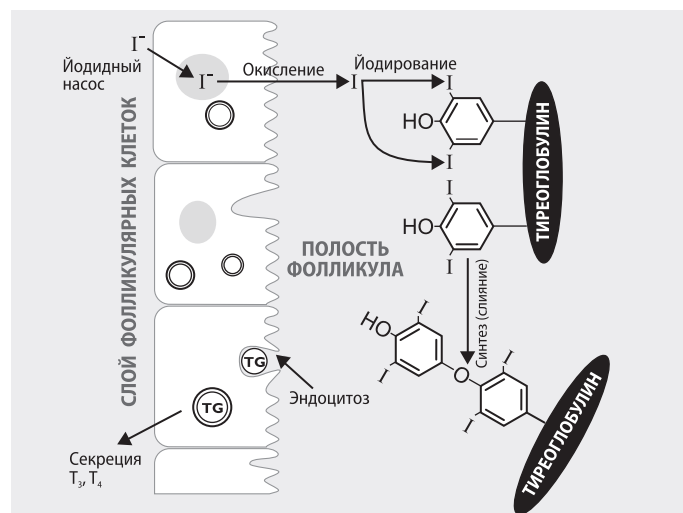


Рисунок 7. Синтез и накопление гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4): связь с секрецией тиреоглобулина

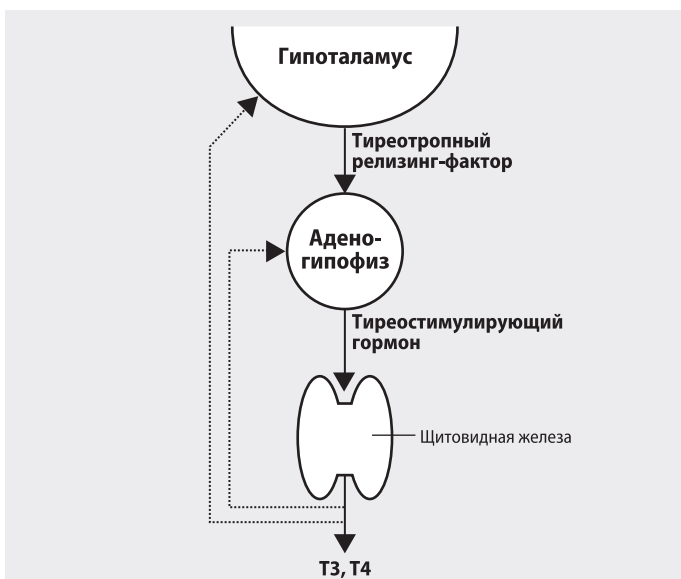


Рисунок 8. Регуляция секреции щитовидной железы

связанных в виде тиреоглобулина гормонов и снижают васкуляризацию железы. В связи с этим перед оперативным вмешательством пациентам с гипертиреозом назначают препараты йода.

Плазменный уровень и эффекты гормонов щитовидной железы контролируются клетками супраоптических ядер гипоталамуса и передней доли гипофиза. Тиреолиберин (ТЛ) поступает в гипофиз из гипоталамуса при посредстве портальной гипоталамо-гипофизарной системы и стимулирует секрецию тиреотропного гормона (ТТГ). Повышение концентрации T_3 и T_4 приводит к подавлению секреции тиреолиберина и ТТГ в рамках механизма отрицательной обратной связи (рисунок 8).

Действие тиреоидных гормонов

Эффекты гормонов щитовидной железы реализуются посредством связывания со специфическими рецепторами, расположенными в ядрах клеток-мишеней. Они оказывают воздействие на процессы метаболизма, термогенеза, роста, а также развития и миелинизации нервной системы в детском возрасте.

Трийодтиронин и тироксин стимулируют окислительный метаболизм, увеличивают интенсивность базального обмена и, как следствие, усиливают теплопродукцию. Адекватная выработка этих гормонов играет незаменимую роль, регулируя процесс роста в детском возрасте. Их дефицит в неонатальный период приводит к серьезной задержке умственного развития (кретинизм). Классические симптомы и признаки гипотиреозидизма включают непереносимость холода, сонливость, ожирение, охриплость, брадикардию и снижение уровня метаболизма. Избыточная продукция гормонов приводит к гипертиреозидизму, характеризующемуся непереносимостью тепла, потерей массы тела, повышенной возбудимостью, тахикардией и экзофтальмом. Увеличение щитовидной железы, или зоб, может сопровождаться гипертиреозидизмом (болезнь Грейвса), а ретростернальное распространение зоба иногда приводит к сдавлению трахеи.

ФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники — сложный, многофункциональный парный орган. Их активность абсолютно необходима для поддержания жизни. Недостаточность надпочечников сопровождается выраженными нарушениями электролитного баланса и обмена углеводов, что ведет к коллапсу кровообращения, гипогликемической коме и в конечном итоге заканчивается смертью больного.

Каждый надпочечник расположен на верхней поверхности почек и состоит из двух отделов, различающихся по секреторной активности (рисунок 9). Внутренняя часть железы представлена ее мозговым веществом и в основном отвечает за секрецию катехоламинов, таких как адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин) и допамин. Секреция находится под контролем постганглионарных симпатических волокон. Внешний корковый слой секретирует стероидные соединения: глюкокортикоиды, минералкортикоиды и половые гормоны.

Кора и мозговое вещество имеют разное эмбриологическое происхождение. Мозговой отдел является производным хромаффинных эктодермальных клеток невального гребня, который на раннем этапе развития отщепляется от клеток симпатических ганглиев. Клетки коры происходят из целомического мезотелия.

Надпочечники обильно васкуляризованы и получают кровоснабжение от ветвей почечных и диафрагмальных артерий. Мозговое вещество получает кровь, обогащенную кортикостероидами вследствие прохождения ее через корковый отдел. Стероиды регулируют синтез ферментов, отвечающих за превращение норадреналина в адреналин. Венозная кровь оттекает в основном по крупным надпочечниковым венам, впадающим в почечную либо нижнюю полую вены.

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ

Мозговое вещество надпочечника, являясь по сути видоизмененным симпатическим ганглием, представлено обильно иннервированными гранулами, состоящими из клеток. Данный отдел составляет около 30% массы всей железы. Около 90% клеток продуцируют адреналин; большая часть из оставшихся 10% отвечают за синтез норадреналина. До настоящего времени окончательно не выяснено, какие именно клетки секретируют

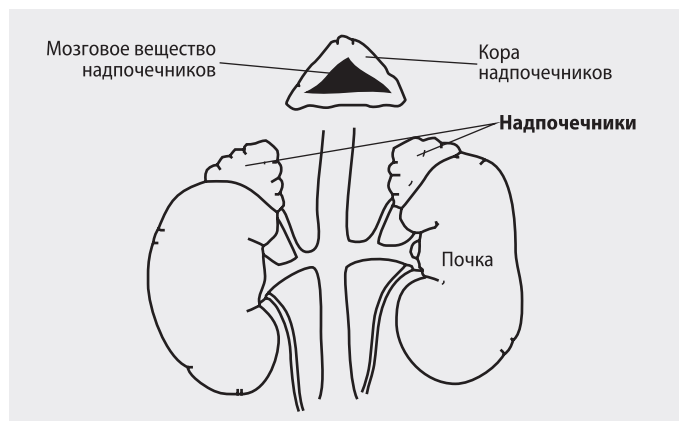


Рисунок 9. Надпочечники

Таблица 2. Нарушения функции коры надпочечников

Гормон	Синдром	Признаки и симптомы
Избыток глюкокортикоидов	Синдром Кушинга	Лунообразное лицо, ожирение тела, спина буйвола, растяжки на коже живота, мышечная слабость и утомляемость, гипертензия, сахарный диабет, гипокалиемия и метаболический алкалоз
Избыток минералкортикоидов	Синдром Конна	Истощение запасов калия, задержка натрия, полиурия и гипокалиемический алкалоз, гипертензия, тетания и слабость
Недостаточность коры надпочечников (<i>атрофия вследствие аутоиммунных расстройств и прочих поражений</i>)	Болезнь Аддисона	Пигментация кожи, падение концентрации натрия, снижение объема циркулирующей плазмы, слабость, апатия и потеря веса
Избыток андрогенов (<i>секретирующая опухоль или врожденные нарушения</i>)	Адреногенитальный синдром Врожденная гиперплазия надпочечников	<i>Женщины:</i> гирсутизм, угри, олигоменоррея и вирилизация <i>Мужчины:</i> преждевременное половое созревание

допамин. Небольшие скопления хромоаффинных клеток также располагаются вне мозгового вещества и обычно прилежат к цепочке симпатических ганглиев.

Синтез гормонов

Последовательность синтетических процессов, приводящих к образованию адреналина, норадреналина и допамина, показана на рисунке 10. Гормоны накапливаются в связанных с клеточными мембранами гранулах, а их высвобождение запускается при выделении ацетилхолина из проходящих в составе спланхических волокон симпатических нервных окончаний. Время полураспада катехоламинов крайне мало и составляет около двух минут. Выведение соединений из крови связано с их захватом как нейрональными, так и прочими тканями. Далее происходит их ресинтез или распад при участии моноаминоксидазы или катехол-О-метилтрансферазы. Около 50% секретированного количества катехоламинов выделяется с мочой в виде свободных или конъюгированных метанефринов или норметанефринов, еще 35% в виде винилминдальной кислоты (ВМК/ВМА).

Эффекты

Адреналин и норадреналин оказывают ряд сложных эффектов, которые определяются их воздействием на α (α_1 и α_2) и β (β_1 и β_2) адренергические рецепторы. Допамин также воздействует на специфические допаминергические (D) рецепторы. Эффекты стимуляции отдельных рецепторов выходят за рамки данной статьи. Они имитируют действие норадренергического звена нервной системы, стимулируют ЦНС и оказывают метаболические эффекты, включающие гликогенолиз в печени и мышцах, мобилизацию свободных жирных кислот, повышение уровня лактата в плазме и повышение скорости общего обмена. Норадреналин приводит к глобальной вазоконстрикции и вызывает значительное повышение периферического сосудистого сопротивления. Адреналин вызывает вазоконстрикцию сосудов кожи и внутренних органов и дилатацию сосудов скелетной мускулатуры, в результате чего общее периферическое сопротивление может уменьшаться. Несмотря на то, что оба гормона способны повышать ЧСС, назначение норадреналина приводит к рефлекторной брадикардии, связанной со значительным повышением периферического сосудистого сопротивления и среднего АД. Эти препараты повышают «боевую готовность», хотя у человека выброс адреналина часто сопровождается чувством тревоги и страха.

Регуляция секреции гормонов мозгового вещества надпочечников

Образование катехоламинов в состоянии покоя незначительно и еще более снижается во время сна. Секреция запускается при симпатической стимуляции, находящейся под контролем гипоталамуса, и возникает в ответ на боль, возбуждение, гиповолемию и гипогликемию. В экстремальной ситуации выброс адреналина подготавливает человека к реализации реакции самосохранения типа «нападение или бегство».

Нарушения функции мозгового вещества

Феохромоцитома происходит из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и прочих параганглионарных отделов симпатической нервной системы. Клинические проявления этого обычно злокачественного образования зависят от активности опухолевых клеток и уровня синтеза адреналина и норадреналина. Классические признаки и симптомы могут включать гипертензию, гипергликемию, головные боли, сердцебиение, потливость, бледность кожных покровов



Рисунок 10. Синтез катехоламинов

Гормональные нарушения, возникающие вследствие операций на гипофизе

1. Продолжайте предоперационную заместительную гормональную терапию во время операции и в послеоперационном периоде. Во время индукции необходимо дополнительное введение гидрокортизона (100 мг). После операции необходима консультация эндокринолога, цель которой определить продолжительность заместительной терапии стероидами и потребность в назначении препаратов гормонов щитовидной железы. В случаях, когда определение уровня гормонов крови не представляется возможным, некоторые источники дают следующие рекомендации относительно режима ведения больных:
 - 50 мг гидрокортизона два раза в сутки;
 - 25 мг гидрокортизона два раза в сутки;
 - 20 мг гидрокортизона утром и 10 мг вечером.
2. Развитие несахарного диабета вследствие снижения продукции АДГ нейрогипофизом в результате операционной травмы.
3. Необходим тщательный мониторинг послеоперационного гидробаланса. Может потребоваться назначение десмопрессина. Послеоперационные пациенты очень чувствительны к данному препарату: в острой фазе доза его составляет 0,04 мкг внутривенно, обычная доза 0,1 мкг вводится по потребности.

и тошноту. Обычно для излечения требуется хирургическое удаление опухоли.

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Данный отдел железы отвечает за секрецию глюкокортикоидов, минералкортикоидов и андрогенов (половых гормонов). Глюкокортикоиды оказывают влияние на метаболизм углеводов, жиров и белков и играют важную роль в реализации ответа на голодание и стресс. Минералкортикоиды регулируют обмен натрия, следовательно, оказывают влияние на общий баланс жидкости в организме. В сравнении с такими гормонами гипофиза, как ФСГ и ЛГ, влияние андрогенов на репродуктивную функцию носит второстепенный характер. Гистологически кора надпочечников делится на три отчетливых слоя. Первый снаружи слой состоит из клеток клубочковой зоны. Средний слой является самым большим и содержит клетки пучковой зоны, внутренний слой представлен клетками сетчатой зоны. Клетки всех трех слоев способны секретировать кортикостерон, в то время как биосинтез альдостерона возможен исключительно в клубочковой зоне. Отвечающие за синтез кортизола (гидрокортизона) и андрогенов ферментные системы в основном представлены в клетках двух внутренних слоев.

Синтез

В основе химического строения образующихся в коре надпочечников гормонов лежит циклопентанпергидрофенантеновое кольцо, которое в случае минералкортикоидов и глюкокортикоидов содержит 21 атом углерода, а андрогенов — 19. Предшественником всех стероидных гормонов является холестерин. АКТГ вызывает высвобождение холестерина из липидных включений в клеточной цитоплазме. Дальнейшее превращение холестерина происходит в митохондриях, где образуется прегненолон. Данный этап биосинтеза стероидных гормонов является ключевым и также находится под контролем АКТГ. Прегненолон транспортируется в

гладкий эндоплазматический ретикулум, где и претерпевает дальнейшие изменения, приводящие к образованию трех различных типов стероидов. Как полагают, эффект АКТГ реализуется при посредстве цАМФ. В то время как описано значительное число стероидных соединений, основной объем синтеза приходится на альдостерон, глюкокортикоиды кортизол и кортикостерон, а также андрогены дегидроэпиандростерон и андростенедион. Клетки надпочечников также могут продуцировать небольшие количества эстрогенов.

Кортикостероиды переносятся кровью в основном в связанном виде с такими белками плазмы, как кортикостероид-связывающий глобулин (транскортин) и альбумин. Инактивация гормонов происходит главным образом в печени, где они подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами и далее экскретируются с мочой.

Эффекты глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды играют жизненно важную роль в обмене углеводов, жира и протеинов. Во время голодания они стимулируют глюконеогенез в печени и скелетных мышцах, что позволяет обеспечить головной мозг его основным энергетическим субстратом — глюкозой. По своему эффекту эти гормоны являются антагонистами инсулина и повышают уровень глюкозы крови. Глюкокортикоиды потенцируют сосудосуживающий эффект катехоламинов и снижают проницаемость сосудистого эндотелия, что крайне необходимо для поддержания нормальной барьерной функции эндотелия. Секреция кортизола повышается во время стресса: отсутствие данной реакции у больных с надпочечниковой недостаточностью может приводить к развитию гипотензии и смертельному исходу. Глюкокортикоиды обладают некоторой минералокортикоидной активностью, противовоспалительными свойствами, а также способны подавлять иммунный ответ.

Регуляция активности коры надпочечников

Секреция глюкокортикоидов находится под контролем АКТГ, вырабатываемого передней долей гипофиза (рисунок 5). Выработка последнего зависит от поступления кортиколиберина в гипоталамо-гипофизарную воротную венозную систему. Высвобождение кортизола приводит в действие механизм обратной отрицательной связи, подавляющий секрецию регуляторных гормонов гипофиза и гипоталамуса. Уровень кортизола в плазме имеет суточные вариации: наиболее высокая концентрация гормона наблюдается в утренние часы непосредственно после пробуждения.

Эффекты минералкортикоидов

Альдостерон и прочие минералкортикоиды (кортикостерон, деоксикортикостерон), воздействуя преимущественно на дистальные отделы собирательных канальцев почек, повышают реабсорбцию натрия, что приводит к его задержке во внеклеточной жидкости тела. Процесс задержки натрия требует его обмена на ионы калия и водорода, что приводит к выведению калия с кислой мочой. В случае надпочечниковой недостаточности происходят потери натрия с мочой и повышение

концентрации калия в плазме. Уменьшение объема циркулирующей плазмы, которое может сопровождать подобные нарушения, приводит к гипотензии и недостаточности кровообращения. Ренин-ангиотензиновая система также играет важную роль в поддержании ОЦК и водно-электролитного баланса.

Регуляция секреции альдостерона

К главным регуляторным механизмам, контролирующим секрецию альдостерона, относятся ренин-ангиотензиновая система, вырабатываемый гипофизом АКТГ, а также концентрация калия (повышение) и натрия (снижение). Уровень Na^+ оказывает прямой стимулирующий эффект на корковый отдел надпочечников.

Альдостерон — лишь один из ряда факторов, регулирующих секрецию натрия. К прочим механизмам, контролирующим выведение этого иона, относятся скорость клубочковой фильтрации, предсердный натрийуретический пептид, а также не зависящие от секреции альдостерона процессы регуляции канальцевой реабсорбции. Принято считать, что действие альдостерона первично направлено именно на поддержание внутрисосудистого объема, хотя и за этот процесс отвечает большое число регуляторных систем.

Нарушения функции коры надпочечников

В результате избыточной секреции кортикостероидов развивается синдром Кушинга (*Cushing*), который является классическим следствием длительной терапии препаратами этих гормонов. Если не брать в расчет ятрогенные причины, это крайне редкое расстройство, причинами которого может являться первичная опухоль надпочечников, а также аденома или гиперплазия гипофиза. Кроме этого, синдром Кушинга может носить вторичный характер и развиваться вследствие опухолевых процессов вне зависимости от их локализации, например, на фоне овсяноклеточного рака легкого. В данном случае причиной нарушений является неконтролируемая секреция АКТГ (или «эктопический АКТГ-синдром»). Синдром Конна (*Conn*) также встречается крайне редко и связан с доброкачественной аденомой или гиперплазией клеток клубочковой зоны, что приводит к выработке избытка альдостерона.

Острая надпочечниковая недостаточность может развиваться вследствие травмы, тяжелой гипотензии и

сепсиса. К прочим возможным причинам относятся хирургическое удаление надпочечников, в случаях, когда адекватная заместительная терапия не проводится. Хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) возникает в случае разрушения железы, которое может быть связано с аутоиммунной патологией, вторичным опухолевым прорастанием, туберкулезом или амилоидозом.

Избыточное образование андрогенов сопровождается маскулинизацией (аденогенитальный синдром). Причины подобных расстройств включают андрогенсекретирующие опухоли коры надпочечников, а также врожденный дефект фермента, отвечающего за синтез кортизола. В последнем случае снижение плазменной концентрации этого глюкокортикоида сопровождается избыточной продукцией АКТГ, что, в свою очередь, приводит к избыточной секреции андрогенных стероидов. Подобные нарушения сопровождаются развитием вирилизации у женщин и преждевременным половым созреванием мужчин. Выраженная феминизация у мужчин может в некоторых случаях быть связана с эстрогенпродуцирующей опухолью коры надпочечников. Наиболее распространенные расстройства функции коры надпочечников суммированы в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анестезиолог, участвующий в лечении больных с эндокринными нарушениями, должен знать основы физиологии гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Данные знания неocenимы в понимании метаболических изменений, происходящих в организме под воздействием стрессовых факторов, одним из которых является хирургическое вмешательство.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Brady JJ, Cragg PA, MacKnight ADC, Mills RG. Lecture notes on Human Physiology. 4th edition, 1999.
2. Farling P. Thyroid disease. *British Journal of Anaesthesia* 2000; **85**: 15–28.
3. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 19th edition, 1999.
4. Goodman HM. Basic Medical Endocrinology. 2nd edition, 1994.
5. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 9th edition, 1996.
6. Smith M Hirsch P. Pituitary disease and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2000; **85**: 3–14.
7. Интернет-ресурс: www.thyroidmanager.org.

Физиология почек

Кэти Уоллес

E-mail: katiwallace@doctors.org.uk

ВВЕДЕНИЕ

Почки являются сложным органом, выполняющим ряд разнородных функций. Для того, чтобы разобраться в их физиологии, можно представить пациента с хронической почечной недостаточностью, которая имеет следующие проявления:

1. Задержка натрия и воды с отеками и гипертензией.
2. Уремия.
3. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия.
4. Ацидоз и гиперкалиемия.
5. Анемия.

Таким образом, почки выполняют следующие функции:

1. Поддержание водно-электролитного равновесия.
2. Выведение токсинов.
3. Регуляция обмена кальция и фосфора.
4. Поддержание кислотно-щелочного равновесия.
5. Стимуляция эритропоэза.

Термин **гомеостаз** означает «поддержание внутренней среды организма» в строго контролируемых пределах. Почки должны поддерживать постоянство внутренней среды, несмотря на значимые изменения состава пищи или состояния окружающей среды.

ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ ПОЧЕК

В почках выделяют три слоя: наружный корковый слой (простирающийся глубже в зону внешнего мозгового слоя), а также внешний и внутренний мозговые слои. Структурной единицей почки является **нефрон**. Каждая почка содержит приблизительно один миллион нефронов. В состав каждого нефрона входят:

- Клубочек, состоящий из пучка капилляров и капсулы Боумена, представляющей собой расширение канальца в виде мешочка, охватывающего капилляры.
- Проксимальный извитой каналец (ПИК).
- Нисходящий тонкий сегмент петли Генле.
- Тонкий и толстый сегменты восходящей части петли Генле.

- Прямые сосуды (*vasa recta*), представляющие собой сеть специализированных капилляров, охватывающих петлю Генле.
- Дистальный извитой каналец (ДИК).
- Собирательная трубочка.

Клубочки находятся в корковом слое почки и переходят в ПИК. Проксимальный извитой каналец продолжается нисходящей частью петли Генле, которая опускается в мозговой слой. Нисходящий тонкий сегмент петли Генле разворачивается в обратном направлении и становится восходящей частью, которая возвращается в корковый слой и переходит в ДИК. Дистальный извитой каналец продолжается собирательной трубочкой, которая нисходит обратно в мозговой слой, обеспечивая дренаж мочи в почечную лоханку и мочеточник. У людей 85% нефронов относятся к коротким (корковым), а остальные — к длинным (юкстамедуллярным) нефронам. В целом чем больше нефронов с длинной петлей или чем длиннее петли, тем выше концентрационная способность почек (например, собаки способны концентрировать мочу до значений осмолярности выше 3000 мосм/л, а некоторые пустынные животные — выше 5000 мосм/л).

ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Клубочки

Клубочек является фильтрующим элементом нефрона, позволяющим воде, аминокислотам, натрию и другим свободным ионам пассивно проходить в канальцевую систему, но не пропускающим белки и клетки. Этот процесс осуществляется благодаря уникальной базальной мембране, располагающейся между капиллярами и капсулой Боумена. При клубочковой фильтрации образуется до 125 мл фильтрата в минуту, большая часть которого должна быть быстро реабсорбирована.

Проксимальный извитой каналец (ПИК)

Большая часть реабсорбции происходит в проксимальном извитом канальце. Транспорт растворенных веществ может осуществляться путем одного из четырех механизмов:

Содержание

Знание патофизиологических изменений, происходящих при почечной недостаточности, позволяет рассмотреть большинство почечных функций. Почки играют важную роль в поддержании водно-солевого, кислотно-щелочного, электролитного и кальциевого гомеостаза. В статье представлено описание этих функций, включая механизм противоточного множителя и системы обмена петли Генле. Для демонстрации ряда функций почек представлены клинические примеры.

Katie Wallace

Specialist Trainee,
Department of
Anaesthesia
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Devon EX5 5DW, UK

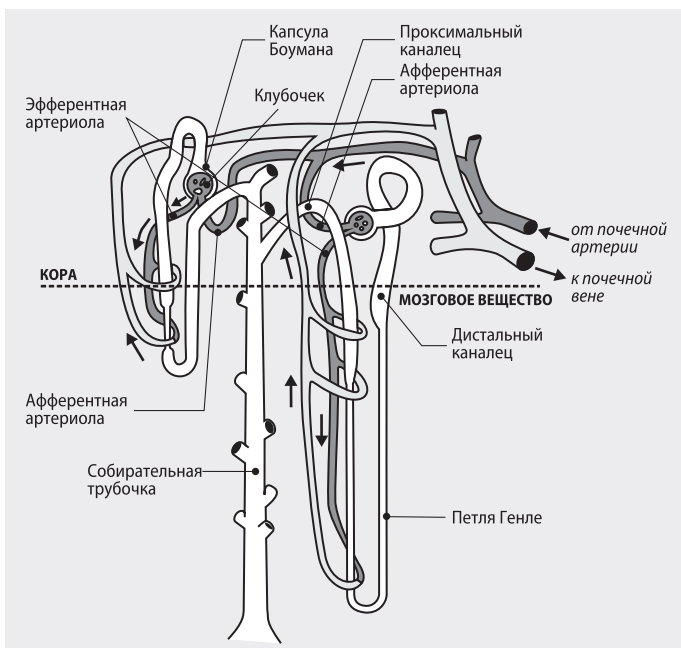


Рисунок 1. Анатомия нефрона в деталях

1. Пассивная диффузия через мембрану по электрохимическому градиенту (например, ионы натрия или хлора).
2. Облегченная диффузия, которая также является пассивной, но более избирательной, поскольку происходит за счет взаимодействия между ионом и специфическим мембранным транспортным белком (например, натрий-аминокислотный котранспортер).
3. Пассивная диффузия через мембранные каналы или поры (например, калий в собирательной трубочке).
4. Активный транспорт против электрохимического градиента с помощью насоса и затратой энергии (например, калий-водородный антипортер в собирательной трубочке).

Некоторые транспортные белки ответственны за секрецию слабых кислот и оснований в ПИК. Поскольку лекарственные препараты могут быть слабыми кислотами или основаниями (например, диуретики), они также удаляются из организма этим почечным механизмом. Однако большая часть лекарственных препаратов выводятся почками за счет фильтрации.

Петля Генле

В человеческом организме вода может проходить через мембрану только посредством осмоса, так как механизма активного транспорта воды нет. Роль петли Генле заключается в повышении градиента концентрации в интерстициальной ткани по мере продвижения петли вглубь мозгового вещества. Градиент концентраций увеличивается с 285 мосм/л в начале петли до 1200 мосм/л у ее верхушки. Собирательные трубочки проходят в зоне созданного осмотического градиента, в результате чего появляется возможность задерживать воду под контролем антидиуретического гормона (АДГ). Петли Генле образуют противоточную систему — восходящий и нисходящий участки каждой петли идут в

Таблица 1. Вещества, реабсорбируемые в проксимальном извитом канальце (ПИК)

Вещество	Примерный % реабсорбции в ПИК
Вода	65
Натрий	60
Калий / хлор / бикарбонат	80
Глюкоза	100
Аминокислоты	100
Кальций	60
Фосфат	80
Мочевина	50

противоположном направлении, параллельно и в непосредственной близости друг от друга.

Выделяют три участка петли Генле:

- 1) тонкий нисходящий сегмент,
- 2) тонкий восходящий сегмент,
- 3) толстый восходящий сегмент.

В свою очередь, противоточная система состоит из следующих частей:

- **Противоточный множитель** (петля Генле), обеспечивающий увеличение осмотического градиента по мере продвижения к нижней части петли.
- **Противоточный обменник** (прямые сосуды), поддерживающий осмотический градиент. Выход воды из собирательных трубочек регулируется АДГ. Иначе осмотический градиент постепенно бы уменьшался из-за реабсорбции воды за счет осмоса.

Противоточный множитель

Натрий и хлор (Na^+ и Cl^-) покидают непроницаемую для воды восходящую часть петли Генле. В глубине мозгового вещества Na^+ и Cl^- выделяются за счет пассивной диффузии, однако этого недостаточно для создания большого осмотического градиента, поэтому в толстом сегменте восходящей части петли натрий активно перекачивается в интерстициальное пространство. В нисходящем участке петли вода выходит в интерстиций за счет осмоса, в результате этого происходит постепенное увеличение осмолярности внутриканальцевой жидкости по мере ее продвижения по нисходящему сегменту к верхушке петли.

Как только канальцевая жидкость переходит в восходящую часть петли, она начинает становиться менее концентрированной, поскольку Na^+ и Cl^- перекачиваются в интерстиций за счет активного транспорта (с этого мы начинали описание). Таким образом, Na^+ и Cl^- , циркулирующие вокруг нижней части петли Генле, создают высокую осмолярность в интерстициальном пространстве.

Противоточный обменник

Противоточный множитель поддерживает свою активность, пока АДГ не позволит воде реабсорбироваться, после чего осмолярность в интерстиции снижается. Прямые сосуды по своей организации также являются противоточными и имеют очень схожий механизм функционирования, поддерживающий гипертоניות интерстиция в нижней части петли.

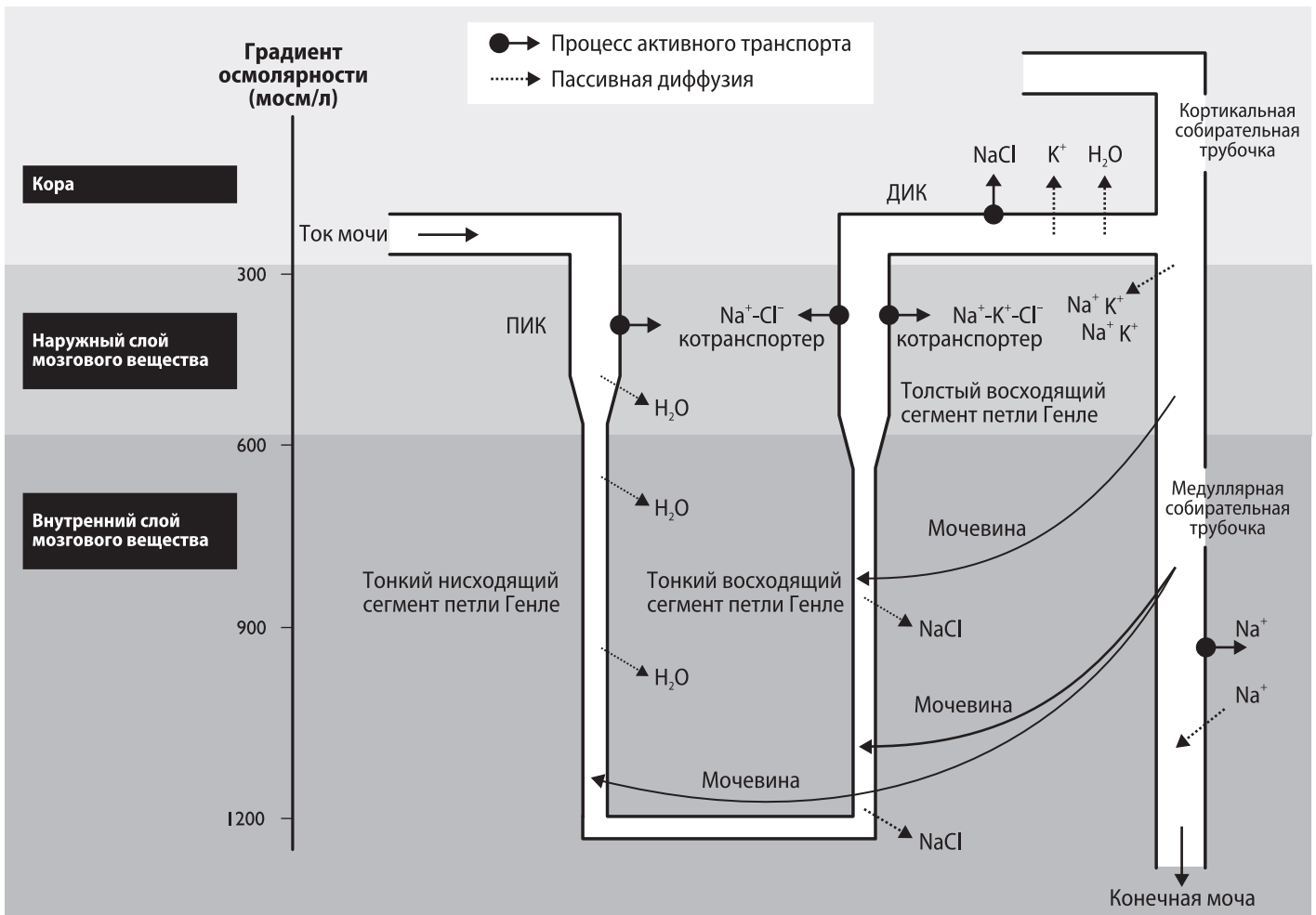


Рисунок 2. Концентрирование мочи в петле Генле

Na⁺ и Cl⁻ диффундируют из восходящих сосудов в нисходящие, таким образом рециркулируя вокруг самой нижней части петли. В то же время вода диффундирует из нисходящих в восходящие сосуды.

Роль мочевины

Другим важным фактором, обеспечивающим повышение осмолярности в интерстиции мозгового слоя, является непроницаемость начального отдела собирательных трубочек для мочевины, вследствие чего в

дистальной части собирательных трубочек концентрация мочевины становится очень высокой (после реабсорбции воды). Когда мочевина достигает нижних отделов собирательной трубочки, чувствительные к АДГ каналы позволяют ей перемещаться в интерстиций по градиенту концентрации, что еще больше повышает осмолярность интерстиция. Часть мочевины диффундирует обратно в фильтрат тонких сегментов петли Генле, часть остается в интерстициальном пространстве.

Таким образом, важными характеристиками системы противоточного множителя являются:

1. Система приводится в действие за счет активной реабсорбции натрия в толстом восходящем сегменте.

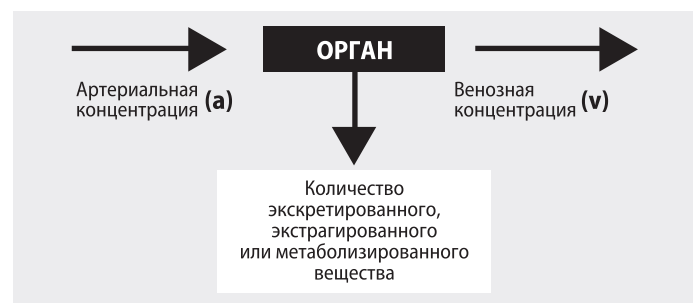


Рисунок 3. Принцип Фика позволяет высчитать кровоток для любой органной системы с помощью вещества, удаляемого органом (экскреция, экстракция, метаболизм)

Скорость удаления вещества = кровоток в органе × артериовенозная разница (Ca-v) концентрации вещества. Таким образом, для измерения почечного тока плазмы используется вещество с высокой степенью экстракции почками, например парааминогиппуровая кислота (ПАГ):

Скорость удаления с мочой = концентрация в моче (C_U) × объем мочи.

Венозная концентрация (C_V) близка к нулю, поэтому Ca - C_V = Ca.

Почечный плазмоток (ППТ) = [(C_U × C_V) / C_a] × [(1 / 0,9)] (ПАГ имеет коэффициент экстракции 90%).

Почечный кровоток = ППТ × (1 / (1 - гематокрит)).

Для расчета **скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** также берется вещество, которое свободно фильтруется в клубочках, не секретируется и не реабсорбируется (например, инулин или креатинин).

СКФ = клиренс инулина = (C_U × C_V) / p, где p = плазменная концентрация.

Фракция фильтрации = СКФ / ППТ = 0,16-0,20.

РОЛЬ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ:

1000 мл 0,9% NaCl внутривенно — реакция на небольшое увеличение внутрисосудистого объема

Это объемная нагрузка изотоническим раствором. Первоначально внутрисосудистый объем увеличивается на 1000 мл, но происходит быстрое перераспределение жидкости во внеклеточных секторах и во внутрисосудистом русле остается около 250 мл, остальной объем наполняет интерстициальное пространство.

- Увеличение объема крови стимулирует кардиопульмональные рецепторы растяжения (правое предсердие).
- Задняя доля гипофиза — снижается секреция АДГ.
- Подавление жажды и активация диуреза.

1000 мл крови внутривенно — реакция на значимое увеличение внутрисосудистого объема

Весь объем остается во внутрисосудистом пространстве.

Быстрая реакция:

- Стимуляция барорецепторов артериального русла (каротидный и аортальный синусы) через языкоглоточный и блуждающий нервы.
- Рефлекторное снижение сердечного выброса и сосудистого тонуса.

Медленная реакция:

- Подавление ренин-ангиотензиновой системы.
- Снижение секреции альдостерона.

1000 мл 5% глюкозы (внутривенно) или воды (per os) — реакция на снижение осмолярности

Объемная нагрузка небольшая, так как вода распределяется во всех жидкостных секторах организма и во внутрисосудистом русле остается одна двенадцатая часть (83 мл). Прием воды вызывает схожий эффект, так как она быстро абсорбируется из желудка. При этом происходит разведение плазмы и снижение осмолярности.

- Реакция опосредуется осморцепторами гипоталамуса.
- Снижение секреции альдостерона.

воды. Проницаемость зависит от действия антидиуретического гормона, который таким образом ответствен за концентрирование мочи. Также АДГ вовлечен в секрецию кислот (см. ниже).

ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК

Почечный кровоток составляет двадцать процентов от сердечного выброса (около 1200 мл/мин). Объем кровотока прямо влияет на скорость, с которой клубочки образуют фильтрат (скорость клубочковой фильтрации, СКФ), а следовательно — на количество продуцируемого фильтрата. Кровь поступает в клубочек через приносящую артериолу и покидает его по выносящей артериоле. Изменение радиуса одного или обоих сосудов ведет к изменению давления в клубочках. Этот механизм называется ауторегуляцией и осуществляется с помощью плотного пятна (*macula densa*) — группы специализированных клеток, которые находятся в дистальном отделе восходящей части петли Генле. Плотное пятно располагается в непосредственной близости к приносящей и выносящей артериолам и вместе с капиллярами образует юкстагломерулярный комплекс. Снижение артериального давления ведет к уменьшению почечного кровотока и объема фильтрата. В результате уменьшается доставка натрия и хлора к плотному пятну. Плотное пятно воспринимает это и стимулирует высвобождение гормона ренина, который, в свою очередь, превращает циркулирующий в крови ангиотензиноген в ангиотензин-I. Ангиотензин-I переносится в легкие, где под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) образуется ангиотензин-II. После этого ангиотензин-II поступает в системный кровоток и оказывает ряд эффектов, представленных на рисунке 4.

Ангиотензин-II оказывает следующие эффекты:

1. Генерализованная вазоконстрикция, ведущая к увеличению системного сосудистого сопротивления и повышению артериального давления.
2. Сокращение приносящих и выносящих артериол с преобладанием констрикции последних. В результате увеличивается разность давлений в капиллярах клубочков и повышается СКФ.

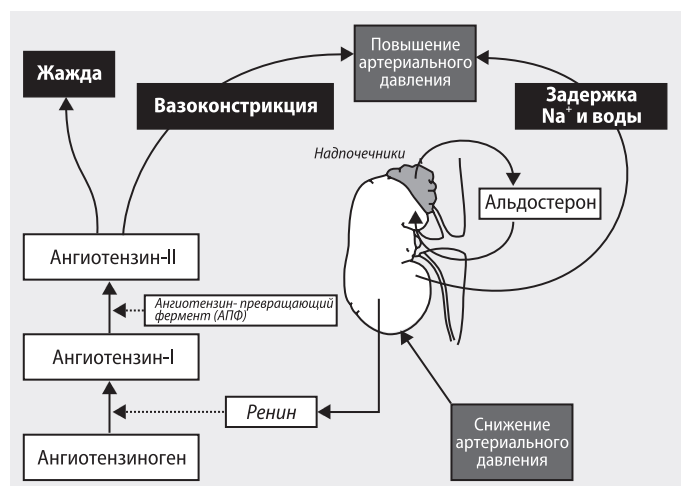


Рисунок 4. Ренин-ангиотензиновая система

2. Разные сегменты петли различаются по проницаемости для воды и натрия.
3. Реабсорбированная вода быстро удаляется из интерстиция в системную циркуляцию через прямые сосуды.
4. Реабсорбируемый натрий эффективно «удерживается» в интерстиции.
5. Восходящий и нисходящий участки одного и того же нефрона расположены параллельно друг другу и содержат фильтрат, движущийся в противоположных направлениях.
6. Уникальная структура кровоснабжения (прямые сосуды, *vasa recta*) является неотъемлемой частью этой системы.

Дистальный извитой каналец (ДИК)

В дистальном извитом канальце происходит окончательная точная настройка реабсорбции многих ионов, таких как натрий, кальций, фосфат, калий, и поддержание кислотно-щелочного равновесия.

Собирательная трубочка

Собирательная трубочка проходит через концентрационный градиент, образуемый противоточной системой, и обладает изменяющейся проницаемостью для

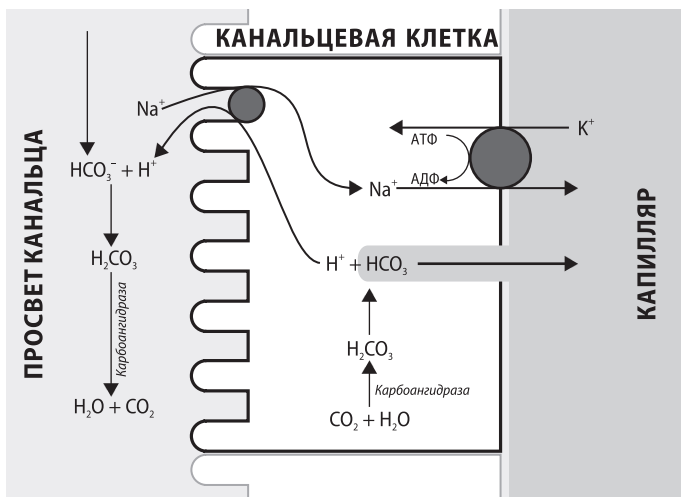


Рисунок 5. Реабсорбция бикарбоната в проксимальном извитом канальце

3. Стимуляция высвобождения альдостерона из надпочечников, который усиливает реабсорбцию натрия из ДИК и собирательных трубочек.
4. Стимуляция жажды за счет действия на гипоталамус.

В ответ на изменение давления в капиллярах клубочков происходит местное высвобождение и других веществ, расширяющих сосуды (например, оксид азота и простагландины), но точный механизм их действия до конца не изучен.

ГОМЕОСТАЗ ВОДЫ

Водный баланс контролируется антидиуретическим гормоном (АДГ). АДГ высвобождается из задней доли гипофиза в ответ на следующие стимулы:

1. Увеличение осмолярности в гипоталамусе.
2. Уменьшение плазменного объема (сердечно-легочные рецепторы в правом предсердии и легочных сосудах).
3. Ангиотензин-II.

Расположенные в гипоталамусе осморцепторы воспринимают повышение осмолярности плазмы и стимулируют высвобождение АДГ. Снижение артериального давления воспринимается рецепторами растяжения стенки предсердий и барорецепторами предсердий, которые также стимулируют высвобождение АДГ. Антидиуретический гормон вызывает увеличение числа водных каналов (аквапорины), которые находятся в собирательных трубочках. Это усиливает реабсорбцию воды за счет осмоса, так как собирательные трубочки проходят через концентрационный градиент, создаваемый петлей Генле.

БАЛАНС НАТРИЯ

Приблизительно 60% натрия реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах, 20% — в петле Генле, 5% — в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках.

Существует несколько механизмов, с помощью которых можно влиять на реабсорбцию и экскрецию натрия. Самыми важными из них являются:

1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
2. Предсердный натрийуретический пептид.

Одним из конечных этапов активации ренин-ангиотензиновой системы является высвобождение альдостерона. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в ДИК и собирательных трубочках за счет увеличения количества натриевых каналов и натриевых насосов.

Предсердный натрийуретический пептид высвобождается в ответ на растяжение стенки предсердия, что возникает при солевой или водной перегрузке. В результате его действия повышается экскреция натрия за счет противодействия эффектам ренин-ангиотензиновой системы (смотри выше) и прямого угнетения реабсорбции натрия в собирательной трубочке.

БАЛАНС КАЛИЯ

Калий свободно фильтруется в клубочках и почти полностью реабсорбируется в ПИК. На этом уровне реабсорбция калия не регулируется и не зависит от его плазменной концентрации. Управление балансом калия осуществляется на уровне ДИК и собирательных трубочек за счет изменения его секреции или реабсорбции.

Регуляция обмена калия осуществляется за счет двух механизмов. Альдостерон стимулирует секрецию калия и реабсорбцию натрия с помощью активного переносчика, реабсорбирующего Na^+ в обмен на K^+ . Именно поэтому лекарственные препараты, являющиеся антагонистами альдостерона (например, спиронолактон), могут вызывать гиперкалиемию.

В ответ на гипокалиемию в собирательных трубочках активируется калий-водородный обменный насос, усиливающий захват калия из фильтрата. Секреция ионов водорода в собирательной трубочке осуществляется в обмен на реабсорбцию ионов калия, поэтому у пациентов с гипокалиемией часто развивается алкалоз. При ацидозе также происходит активация этого насоса, что является одной из причин возникновения гиперкалиемии при этом нарушении КЩР.

Почки способны поддерживать нормальную концентрацию калия в сыворотке крови при снижении СКФ. При почечной недостаточности регуляция обмена калия нарушается и развивается гиперкалиемия, что связано со снижением объема фильтрации и неспособностью почек усилить секрецию калия. В ответ на нарушения почечной функции происходит усиление выведения калия через кишечник.

ПРАКТИЧЕСКИЕ МОМЕНТЫ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ингибируют образование простагландинов, что может препятствовать расширению приносящей артериолы и, таким образом, вести к снижению СКФ. Эти препараты не должны применяться у пациентов с нарушением функции почек, а также при гиповолемии, когда СКФ поддерживается за счет расширения приносящей артериолы.

У пациентов со **стенозом почечной артерии** высокое фильтрационное давление в клубочке поддерживается за счет повышенного тонуса выносящей артериолы. **Ингибиторы АПФ** противопоказаны таким пациентам, поскольку они препятствуют констрикции выносящих артериол (ингибируя образование ангиотензина-II), в результате чего резко снижается СКФ, что сопровождается быстрым ухудшением почечной функции.

УДАЛЕНИЕ ТОКСИНОВ

Удаление токсинов почками происходит за счет следующих двух механизмов:

1. Фильтрация.
2. Секреция.

Большинство водорастворимых токсинов, таких как креатинин, свободно фильтруются и не реабсорбируются. В результате содержание этих веществ должно оставаться на постоянном нетоксичном уровне, если не происходит изменений СКФ, их поступления и продукции.

Некоторые токсины и лекарственные препараты (например, диуретики и триметоприм) удаляются из организма посредством активной секреции в проксимальных извитых канальцах.

ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ

Наряду с костным скелетом и кишечником почки играют большую роль в балансе кальция в организме. Кишечник позволяет кальцию и фосфатам абсорбироваться из пищи. Скелет является хранилищем для кальция. Почки отвечают за следующие процессы:

1. Активация витамина D (посредством добавления второй гидроксильной группы), что облегчает абсорбцию кальция из пищеварительного тракта.
2. Канальцевая реабсорбция кальция и экскреция фосфатов под влиянием паратиреоидного гормона.

Витамин D стимулирует абсорбцию кальция и фосфата из кишечника и является частью механизма обратной связи, который контролирует концентрацию этих ионов в плазме.

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ

Поддержание постоянства pH крайне важно для организма, так как многие ферментные системы очень чувствительны к его изменению. Кислоты и щелочи поступают в организм с пищей либо за счет прямого поглощения, либо образуются в процессе метаболизма.

Бикарбонат является главной буферной системой организма. Почти 100% бикарбоната фильтруется в почках, и для поддержания pH должна происходить его реабсорбция. Этот процесс протекает главным образом в ПИК, где pH мочи снижается до значений 7,3–6,7.

Реабсорбция бикарбоната в ПИК сопряжена с секрецией ионов водорода. Фермент карбоангидраза в просвете канальца катализирует превращение иона водорода и иона бикарбоната в воду и углекислый газ. Углекислый газ диффундирует в клетку, где карбоангидраза катализирует обратный процесс — углекислый газ реагирует с водой с образованием бикарбоната, который поступает в кровяной ток, и иона водорода, который возвращается в просвет канальца и используется для реабсорбции другого иона бикарбоната. Механизм реабсорбции

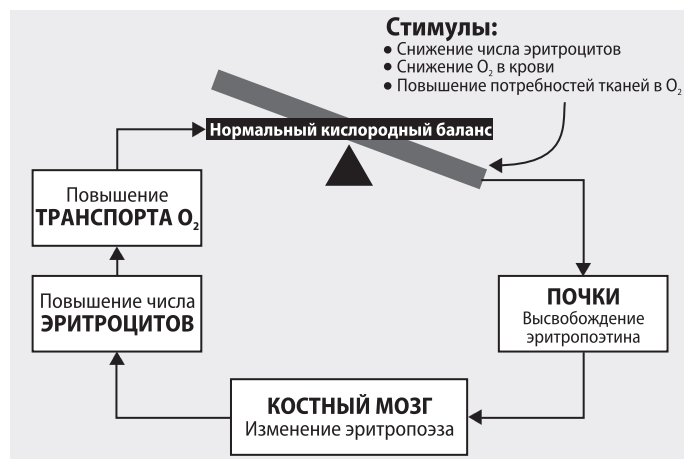


Рисунок 6. Регуляция эритропоэза

бикарбоната не приводит к потере ионов водорода и не приводит к экскреции каких-либо кислот, образующихся в организме.

Бикарбонат, оставшийся в фильтрате после прохождения проксимального извитого канальца, реабсорбируется в дистальной части нефрона.

Достигающий собирательной трубочки фильтрат имеет кислую реакцию, что обусловлено реабсорбцией бикарбоната, но не экскрецией кислот. Как уже говорилось, в процессе метаболизма образуется избыток кислот, которые необходимо выводить из организма. Главным образом это достигается за счет удаления углекислого газа легкими, но значительная часть кислот (особенно ионы фосфата и сульфата) выводится собирательными трубочками почек. Ионы водорода активно секретируются калий-водородным антипортером (смотри выше). При полной реабсорбции бикарбоната это могло бы привести к быстрому увеличению кислотности мочи, но происходит буферирование H^+ аммиаком, образующимся из глутамина в клетках почечных канальцев, а также (в меньшей степени) фильтруемыми ионами фосфата.

ЭРИТРОПОЭЗ

Почки реагируют на гипоксию и анемию (сниженную кислородную емкость крови) высвобождением эритропоэтина, который стимулирует выработку эритроцитов в костном мозге (рисунок 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлен обзор основных функций почек. Ясное понимание физиологических основ этих функций необходимо для безопасной лекарственной терапии в ходе анестезии, особенно при почечной дисфункции. Знание физиологии почек позволяет выявлять почечную недостаточность и проводить соответствующее лечение, особенно у пациентов в критическом состоянии.

Физиология печени

Таснеем Катавала

E-mail: tasneemkatawala@gmail.com

АНАТОМИЯ

Печень весит от 1,5 до 2 кг и состоит из правой (большой по размеру) и левой долей. Функциональной единицей печени является **печеночная долька**. В поперечном сечении форма печеночной дольки напоминает шестиугольник (гексагональная структура), при этом в ее центре расположена центральная вена, от которой, подобно лучам, отходят тяжи, состоящие из гепатоцитов (рисунок 1). Между дольками располагается портальная триада, включающая ветви печеночной артерии, воротной вены и притоки желчного протока. Радиальные пространства, расположенные между гепатоцитами, **синусоиды**, несут смешанную кровь печеночной артерии и воротной вены от портальной триады к центру дольки, где они впадают в центральную вену. Слияние центральных вен образует печеночную вену, впадающую в нижнюю полую вену.

Гепатоциты отличаются высокой метаболической активностью, кроме того, стенки синусоидов выстланы макрофагами, известными также как **купферовские клетки**, которые являются активным звеном ретикулоэндотелиальной системы.

Кровоснабжение

Кровоток в печени составляет около 1,5 л/мин (около 25% от сердечного выброса в покое), при этом потребление кислорода составляет свыше 20% от общего потребления его организмом в состоянии покоя. Печень имеет двойное кровоснабжение из системы воротной вены и печеночной артерии. Последняя характеризуется высоким давлением и сопротивлением и, отходя напрямую от аорты, обеспечивает до 30% от общего объема кровоснабжения печени и около 50% от общего количества потребляемого печенью кислорода. Воротная вена представляет собой бесклапанный сосуд, который несет деоксигенированную кровь от тонкого и толстого кишечника, селезенки, желудка, поджелудочной железы и желчного пузыря. Портальный кровоток составляет около 70% от общего печеночного кровотока и обеспечивает доставку 50–60% потребляемого печенью

кислорода, который содержится в крови портальной системы с насыщением около 85%.

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Печень выполняет следующие функции:

1. Метаболизм углеводов, белков и жиров.
2. Детоксикация от лекарственных препаратов и токсинов.
3. Создание запасов гликогена, витаминов (например, А, D, Е, С), железа и меди.
4. Создание резервуара (депо) крови.
5. Фильтрация бактерий, деградация эндотоксина и метаболизм лактата.
6. Экскреция желчи и мочевины.
7. Иммунные функции, включая образование иммуноглобулинов и фагоцитарную активность купферовских клеток.
8. Гемапоэз в организме плода (до рождения).

Обмен белков

Печень играет ключевую роль в обмене и в распаде (катаболизме) белков. Именно здесь происходит захват аминокислот для глюконеогенеза и синтеза белков. Печень также высвобождает аминокислоты в кровоток для последующей утилизации периферическими тканями и играет важную роль в расщеплении аминокислот, выводя азот в форме мочевины.

Печень отвечает за образование многих ключевых белковых молекул, включая альбумин, который обеспечивает поддержание коллоидно-онкотического давления (КОД), глобулины, такие как липопротеины и гликопротеины, выполняющие транспортные функции. К числу последних, в частности, относятся ферритин, церулоплазмин, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, факторы комплемента и гаптоглобины, которые связывают и сохраняют свободный гемоглобин. Печень также синтезирует антитромбин-III, α -кислый гликопротеин и С-реактивный протеин, относящиеся к так называемым фазовым белкам, образующимся в условиях физиологического стресса.

В печени происходит синтез практически всех факторов свертывания. Коагулопатия

Содержание

Печень обладает уникальной анатомической структурой, обеспечивающей ее разнообразные функции. В обзоре рассмотрена роль печени в обмене веществ в организме, в том числе в аспекте анестезиологии и интенсивной терапии. Представлены основы метаболизма билирубина и патогенез желтухи.

Tasneem Katawala
Specialist Registrar,
Imperial School of
Anaesthesia
London, UK

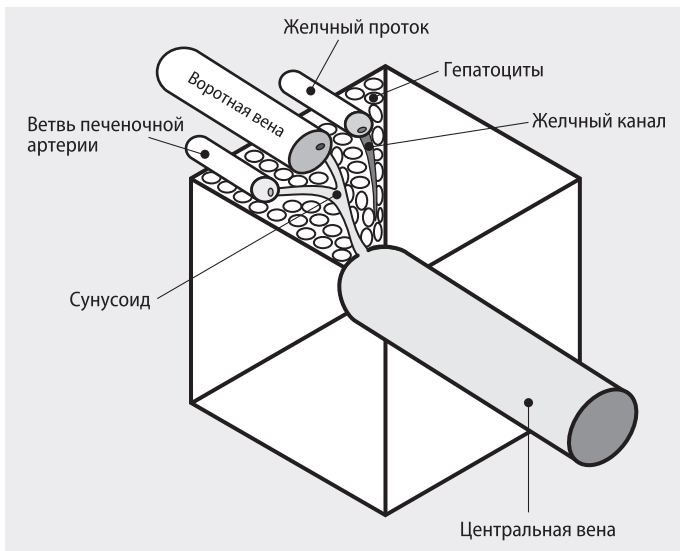


Рисунок 1. Гексагональная печеночная долька
Показаны портальная триада (ветви печеночной артерии, воротной вены и желчный проток) на периферии дольки и центральная вена — в центральной части дольки

может быть как следствием нарушения синтетической функции печени, так и развиваться в результате нарушенной экскреции желчи, что ведет к сниженной абсорбции витамина К. Витамин К жизненно необходим для синтеза факторов свертывания II (протромбин), VII, IX и X. В ответ на ряд стимулов в печени также образуются белки острой фазы.

Катаболизм белков

Деградация аминокислот происходит путем трансаминизации, деаминизации и декарбоксилирования. Эти реакции ведут к образованию коэнзима-А, который включается в цикл лимонной кислоты. Аммоний является конечным азотистым продуктом деградации аминокислот — это токсичное соединение, которое удаляется из организма в виде мочевины.

Мочевина образуется из аммония в орнитиновом цикле, который представляет собой энергозависимый процесс (рисунок 2). Также в печени происходит образование креатинина (из метионина, глицина и аргинина). Фосфокреатин, образующийся в мышцах, создает запас энергии, необходимой для образования АТФ. Креатинин образуется из фосфокреатина и экскретируется с мочой.

Таблица 2. Функциональные пробы печени

Тест	Комментарий	
Билирубин сыворотки	Клинически повышение концентрации билирубина проявляется желтухой. Желтуха может быть предпеченочной, гепатоцеллюлярной и обструктивной (подпеченочной)	
	Тип желтухи	Тип билирубина
	Предпеченочная	Неконъюгированный
	Гепатоцеллюлярная	Неконъюгированный / смесь
	Обструктивная	Конъюгированный
Концентрация белка сыворотки	Нарушение синтеза белка ведет к гипопротейнемии и гипоальбуминемии	
Факторы свертывания	Нарушение синтеза ведет к повышению протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО)	
Аланин-трансаминаза (АЛТ) и аспартат-трансаминаза (АСТ)	Активность этих ферментов повышается при повреждении гепатоцитов	
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Щелочная фосфатаза локализована вблизи желчных канальцев. Концентрация (активность) этого фермента повышается при обструкции желчных путей	
Прочие тесты	Концентрация гемоглобина, гемолиз, мочевины и креатинина плазмы	

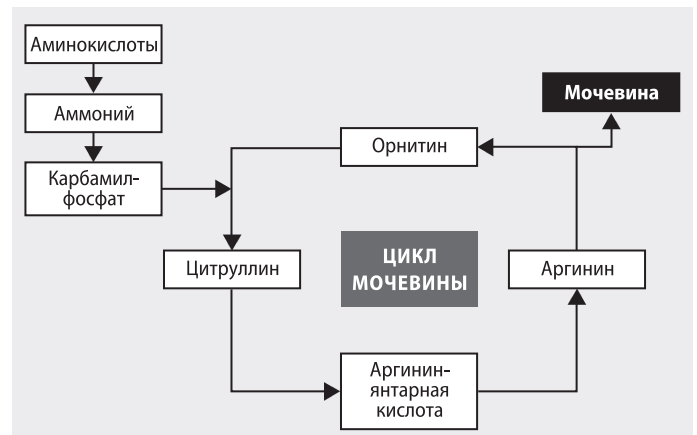


Рисунок 2. Цикл мочевины

Таблица 1. Детоксикация стероидных гормонов и метаболизм лекарственных препаратов

Фаза	Реакция
Фаза 1	Окисление, восстановление, гидролиз, гидратация, деалкилирование
Фаза 2	Глюкуронирование, сульфатирование, ацетилирование, конъюгация с глутатионом
Желчеобразование	Образование желчи и желчных солей в процессе гепатоэнтеральной циркуляции

Обмен углеводов

Печень поддерживает гомеостаз углеводов во время голодания путем глюконеогенеза и образования кетоновых тел. Этот орган также обладает значительными запасами гликогена и обеспечивает гликогенолиз, а в случае истощения запасов гликогена — глюконеогенез.

Обмен липидов

В печени синтезируются жирные кислоты и липопротеины, кроме того, здесь происходит образование большей части холестерина и простагландинов.

Обмен билирубина

При расщеплении гемоглобина образуются гем и глобин. Глобиновый остаток включается в общий пул аминокислот. Тетропириловое кольцо гема размыкается с высвобождением железа и превращается в биливердин. Далее происходит превращение биливердина в билирубин при участии биливердинредуктазы. Билирубин находится в соединении с альбумином крови, как неконъюгированный, или свободный, билирубин. При

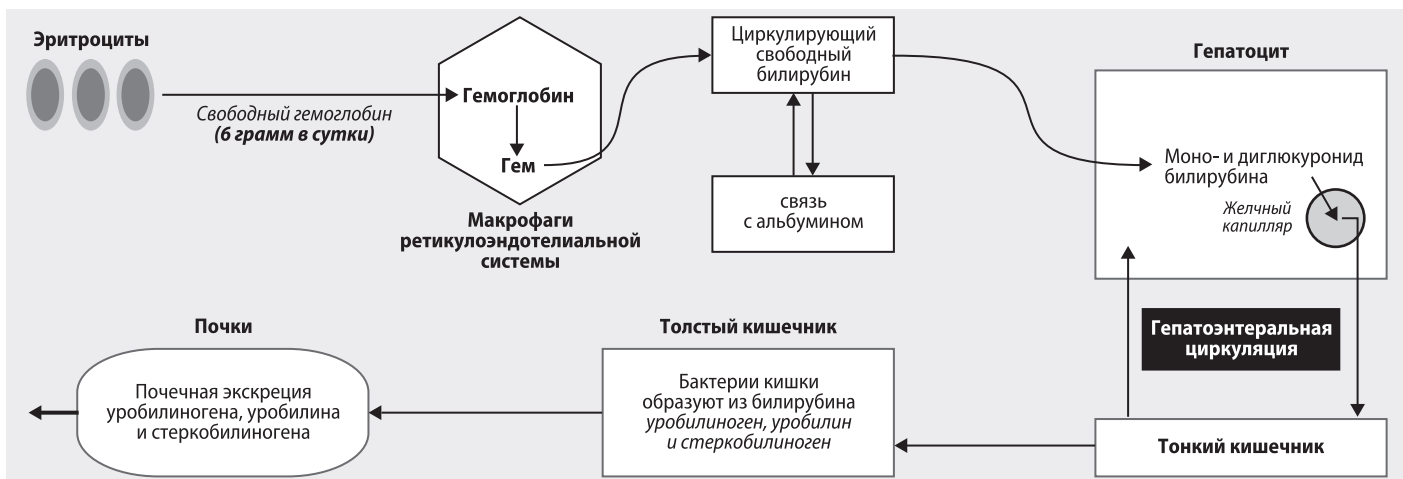


Рисунок 3. Обмен билирубина

соединении с глюкуроновой кислотой в печени образуется конъюгированный билирубин, который может быть выведен с желчью. Часть конъюгированного билирубина реабсорбируется в кровоток и выводится почками в виде уробилиногена. Оставшаяся часть выделяется через кишку в виде стеркобилина и стеркобилиногена.

Образование желчи

В печени ежедневно образуется около одного литра желчи, которая поступает в желчный пузырь и концентрируется до $\frac{1}{5}$ от начального объема. Желчь состоит из электролитов, белков, билирубина, желчных солей и липидов. Желчные кислоты образуются в печени из холестерина, а также при участии бактерий в просвете кишки, вырабатывающих вторичные желчные кислоты, из которых образуются желчные соли. Эти соединения исключительно важны для эмульсации жиров и абсорбции жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Ингаляционные анестетики оказывают влияние на метаболизм углеводов за счет нескольких механизмов. Эфир, в отличие от более новых препаратов, усиливает расщепление гликогена в печени. В экспериментальных условиях было показано, что галотан снижает скорость гликогенеза, подавляет высвобождение инсулина и воздействие инсулина на ткани. Опосредованный катехоламинами стресс-ответ на хирургическое вмешательство и травму также повышает активность гликогенолиза, в связи с чем суммарный эффект от хирургического вмешательства и воздействия ингаляционных анестетиков заключается в повышении концентрации глюкозы в крови. Галотан снижает синтез белков, однако клиническая значимость этого эффекта сомнительна.

Галотан и эфир способны подавлять активность цитохрома P₄₅₀, что ведет к замедлению окислительного метаболизма лекарственных препаратов, при этом процесс конъюгации с глюкуронами остается интактным. В результате период полувыведения ряда препаратов под воздействием галотана удлиняется, в качестве примера можно привести фентанил, кетамин, лидокаин, панкуроний (павулон) и пропранолол (анаприлин).

Таблица 3. Метаболизм летучих анестетиков

Препарат	Метаболизм в печени (%)
Галотан	25
Изофлюран	0,2
Севофлюран	3,0
Десфлюран	0,02

Галотан снижает печеночный кровоток, при этом снижение происходит параллельно общему падению сердечного выброса. Перемежающаяся вентиляция с положительным давлением и снижение PaCO₂ потенцируют этот эффект, тогда как гиповентиляция и повышение PaCO₂ ведет к росту печеночной перфузии. Тем не менее, отдельно взятые, эти эффекты вряд ли способны привести к ишемии или повреждению печени.

Метаболизм изофлюрана, севофлюрана и десфлюрана происходит при участии ферментной системы цитохрома P₄₅₀. Эти анестетики не оказывают неблагоприятного эффекта на ткань печени и ее функции.

Известно, что опиоиды (морфин, петидин и фентанил) вызывают спазм сфинктера Одди и повышают давление в желчевыводящих путях. В случае с морфином этот эффект длится около двух часов. Тем не менее этот эффект наркотических анальгетиков не должен служить поводом для отказа от их использования для обеспечения адекватной анальгезии в билиарной хирургии.

Галотан-индуцированное повреждение печени

Было показано, что у одного из 7000–30 000 пациентов, повторно оперируемых в условиях анестезии галотаном, развивается тяжелое повреждение печени с желтухой. Предполагается, что патогенез этого токсического феномена многофакторный.

Риск повреждения печени вследствие воздействия ингаляционных анестетиков может быть связан со степенью их метаболизма, сопровождающегося образованием токсичных продуктов распада и иммунологическими процессами. Сопутствующие факторы, такие как снижение печеночного кровотока на фоне длительной гипотензии и гипоксии, также могут играть определенную роль в этом процессе.

Физиология боли

К. Венугопал, М. Свами

E-mail: Bruce.McCormick@rdeft.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Боль характеризуется объективными физиологическими сенсорными аспектами и субъективными эмоциональными и психологическими компонентами. Термин «ноцицепция» используется исключительно для описания нейронального ответа на травму или повреждение.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ТРАНСМИССИЯ

Несмотря на то, что трансмиссия (передача) боли от периферического ноцицептора до головного мозга представляет собой непрерывный единый процесс, для лучшего понимания целесообразно разделить ее на периферическую и центральную составляющие. Периферический компонент включает в себя выработку электрических сигналов в свободных нервных окончаниях (трансдукция) и передачу этих импульсов по периферической нервной системе (трансмиссия).

Трансдукция

Первичной сенсорной структурой, участвующей в трансдукции, является ноцицептор. Большинство ноцицепторов являются свободными нервными окончаниями, реагирующими на тепловые, механические и химические раздражители. Описано несколько типов рецепторов:

- 1) *механорецепторы*, реагирующие на давление и укол иглой,
- 2) *молчащие ноцицепторы*, активирующиеся при воспалении,
- 3) *полимодалные механотермоноцицепторы*. Они являются самыми распространенными и реагируют на чрезмерное давление, температурные ($> 42\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $< 18\text{ }^{\circ}\text{C}$) изменения и воздействие аллогенов, то есть веществ, вызывающих боль. Полимодалные ноцицепторы слишком медленны для того, чтобы адаптироваться к сильному давлению и проявлять тепловую сенситизацию.

Ваниламида — особая группа веществ, к которым относится *капсаицин*, способных вызывать развитие боли. Установлено, что ноцицептивные нейроны малого и среднего диаметра селективно экспрессируют ионные каналы, напрямую активизирующиеся капсаицином или другими ваниллоидами. Эти каналы носят название TRPV₁-рецепторов, известных ранее как VR₁-рецепторы.¹ Они способны реагировать не только на аллогены, но также и на изменения pH среды и повышение температуры выше $43\text{ }^{\circ}\text{C}$, т. е. являются полимодалными.¹

Трансмиссия

Проведение боли обеспечивают два основных типа волокон. Присутствие двух путей проведения объясняет наличие и двух основных компонентов боли: «первичной боли», развивающейся всегда быстро и остро, имеющей всегда четкую локализацию и проводимую А-δ-волоконками, а также «вторичной» боли, которая проводится С-волоконками и имеет всегда медленное начало и нечеткую локализацию. Миелинизированные А-δ-волокна имеют диаметр 2–5 мкм и передают импульсы со скоростью от 12 до 30 м/сек, тогда как немиелинизированные С-волокна имеют диаметр 0,4–1,2 мкм, а скорость проведения импульсов по ним равна 0,5–2 м/сек. И те и другие волокна оканчиваются в задних рогах спинного мозга: А-δ-волокна — на нейронах пластинки I, а С-волокна устремляются к пластинкам II и III задних рогов. В местах синаптических соединений между первыми несущими нейронами и клетками задних рогов спинного мозга благодаря феномену нейропластичности первичные импульсы способны изменять свою силу и характеристики. Именно поэтому задние рога спинного мозга называют еще и «воротами боли», где ноцицептивные импульсы способны меняться (или переключаться).

Вторые нейроны функционально представляют собой либо ноцицептивно-специфические нейроны, либо нейроны с широким

Содержание

Знание физиологии боли крайне важно для обеспечения адекватной анальгезии. Известно, что восприятие (ощущение) боли включает в себя трансдукцию, трансмиссию и модуляцию, при этом существуют факторы, активирующие и подавляющие эти процессы. Боль является важной защитной реакцией, но может становиться патологической и вредной. И именно понимание физиологии боли позволяет прицельно ее модулировать и предотвращать или подавлять ее грубое рефлекторное влияние на организм.

K. Venugopal
Specialist Registrar,
Darlington Memorial
Hospital
County Durham DL3 6HX
UK

M. Swamy
Consultant,
Darlington Memorial
Hospital
County Durham DL3 6HX
UK

динамическим диапазоном (WDR). Ноцицептивно-специфические нейроны реагируют исключительно на ноцицептивные стимулы. Располагаются они в пластинке I задних рогов спинного мозга и благодаря соматотопичности имеют дискретные рецепторные поля. В норме эти нейроны находятся в состоянии покоя и реагируют только на высокопороговую ноцицептивную стимуляцию. Нейроны же широкого диапазона воспринимают по А-β-, А-δ- и С-волокам не только ноцицептивные, но и неноцицептивные афферентные импульсы. Нейроны широкого диапазона реагируют на менее интенсивную болевую стимуляцию, чем ноцицептивно-специфические. Наибольшее число WDR-нейронов сконцентрировано в пластинке V.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ТРАНСМИССИЯ

Центральной трансмиссией называют механизмы передачи электрических сигналов из спинного мозга к головному и их восприятие.

Трансмиссия (передача)

Аксоны большинства вторых нейронов, направляясь контралатерально, пересекают среднюю линию спинного мозга в передней белой спайке и, устремляясь рострально, образуют спиноталамический тракт. Спиноталамический тракт оканчивается в таламусе, ретикулярной формации, ядре шва и околосреднем сером веществе. Он состоит из латеральной и медиальной частей. Латеральный спиноталамический (неоспиноталамический) тракт идет главным образом к вентральным заднелатеральным ядрам таламуса и отвечает за дискриминативные аспекты боли, например ее локализацию, интенсивность и продолжительность. Медиальный спинно-таламический (палеоспиноталамический) тракт несет импульсы к среднему таламусу. Он обеспечивает восприятие вегетативных и эмоциональных аспектов боли.

Перцепция

Третьи нейроны расположены в таламусе и посылают волокна до соматосенсорных полей I и II в постцентральной извилине и верхней стенке сильвиевой борозды. В данных областях коры обеспечиваются перцепция и дискретная локализация боли. Некоторые из волокон достигают передней поясной извилины, опосредуя эмоциональный компонент боли.

МОДУЛЯЦИЯ

Модуляция боли происходит на периферии в ноцицепторах, в спинном мозге или в супраспинальных структурах. Модуляция может как ослабить, так и усилить боль.

Периферическая модуляция

При повторном возбуждении чувствительность ноцицепторов и их нейронов возрастает. Этот феномен получил название сенситизации. Повышение чувствительности ноцицепторов приводит к снижению порога возбуждения, увеличению частоты импульсации при стимуле той же интенсивности, уменьшению латентного периода, или времени ожидания, и появлению спонтанной активации после прекращения стимуляции. Данное

явление, именуемое первичной гипералгезией (повышение чувствительности к боли), опосредуется такими аллогенами, как гистамин, брадикинин, простагландин-Е₂ (PGE₂), а также лейкотриенами, высвобождаемыми при повреждении тканей.

Вторичная гипералгезия, или нейрогенное воспаление, проявляется соответствующей триадой: гиперемией, местным отеком и повышенной чувствительностью к ноцицептивным стимулам. Вторичная гипералгезия обусловлена главным образом антидромным высвобождением субстанции-Р из коллатеральных аксонов первичных афферентных нейронов. Субстанция-Р вызывает высвобождение гистамина и серотонина, локальную вазодилатацию, отек тканей и выработку лейкотриенов.

Центральная модуляция

Модуляция может как усиливать, так и блокировать боль. К механизмам, усиливающим боль, относят:

1. Феномен «взвинчивания», или «реакция испуга», и сенситизация вторых нейронов.
2. Расширение рецепторных полей.
3. Гипервозбудимость сгибательных рефлексов.

К нейромедиаторам центральной сенситизации относятся субстанция-Р, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина (ПАГК), вазоактивный кишечный пептид (ВИП), холецистокинин, ангиотензин, аланин, L-глутамат и L-аспартат. Данные вещества изменяют возбудимость мембраны нейрона за счет взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком, и активации внутриклеточных вторичных мессенджеров, фосфорилирования белков и увеличения внутриклеточной концентрации кальция. Глутамат и аспартат, например, активируют NMDA-рецепторы. Стимуляция NMDA-рецепторов вызывает повышение в нейронах внутриклеточного Ca²⁺, что активирует NO-синтазу и продукцию оксида азота (NO). Благодаря газообразному состоянию оксид азота диффундирует из нейрона и при взаимодействии с гуанилатциклазой стимулирует образование цГМФ в соседних нейронах. В зависимости от экспрессии цГМФ-управляемых ионных каналов в нейронах NO может приводить как к их активации, так и ингибции. Оксид азота принимает непосредственное участие в развитии гипервозбудимости, проявляющейся гипералгезией или аллодинией (болезненный ответ на обычно неболезненный стимул), увеличивая уровень нейротрансмиттеров в центральных терминалях.

Механизмы блокады боли

Выделяют сегментарные и супраспинальные механизмы подавления болевой чувствительности.

В основе *сегментарного ингибирования* лежит активация крупных афферентных волокон, опосредующих эпикритическую (неноцицептивную) чувствительность, что блокирует нейроны широкого диапазона и спиноталамическую активность. Глицин и γ-аминомасляная кислота (ГАМК) выполняют роль тормозных нейромедиаторов. Сегментарное ингибирование, как считается, опосредуется через активацию ГАМК_B-рецепторов, что ведет к повышению проницаемости клеточной мембраны для ионов калия.

Супраспинальное ингибирование. Ряд супраспинальных структур посылают волокна к спинному мозгу, блокируя проведение боли на уровне его задних рогов. Эти структуры включают околоспинальное серое вещество, ретикулярную формацию и ядро шва. Аксоны данных нисходящих путей воздействуют пресинаптически на первые афферентные нейроны и постсинаптически на вторые или вставочные нейроны. В качестве нейромедиаторов супраспинальных ингибирующих влияний выступают такие моноамины, как норадреналин и серотонин. Оканчиваются данные тормозные пути на ноцицептивных нейронах спинного мозга и на спинальных ингибирующих вставочных нейронах, которые являются местом хранения и выброса эндогенных опиоидов. Норадреналин проявляет свое действие через α_2 -адренорецепторы. Эндогенная опиатная система реализует свои влияния через энкефалины и β -эндорфины. Эндогенные опиоиды оказывают главным образом пресинаптическое действие, тогда как экзогенные опиоиды действуют постсинаптически.

РЕФЛЕКТОРНЫЕ ОТВЕТЫ

Соматические и висцеральные ноцицептивные волокна интегрируются с моторными и симпатическими волокнами в спинном мозге, в стволе головного мозга и выше. Данные синапсы отвечают за рефлекторный мышечный ответ на болевое раздражение. Подобным же образом рефлекторная симпатическая стимуляция приводит к выбросу катехоламинов, локально и

из надпочечников. Это увеличивает частоту сердечных сокращений и артериальное давление с последующим увеличением работы миокарда, увеличением метаболических затрат и потребления кислорода. Замедляется моторика желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушению эвакуаторной способности желудка.

Боль также вызывает увеличение секреции катехолических и снижение секреции анаболических гормонов. Метаболические реакции на боль включают развитие гипергликемии вследствие глюконеогенеза и снижения секреции или активности инсулина при усилении белкового метаболизма и повышенном липолизе. Дыхательная система реагирует гипервентиляцией в результате возбуждения дыхательного центра или гиповентиляцией из-за иммобилизации и рефлекторной мышечной ригидности. Диэнцефальные и кортикальные реакции могут проявляться в виде тревожности и бессонницы. Нередко боль приводит к развитию депрессии у пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caterina M, Gold M, Meyer R. Molecular biology of nociceptors. In: The neurobiology of pain. 1st Ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

- Fine PG and Ashburn M. *In: Functional Neuroanatomy and Nociception (The Management of Pain)* New York: Churchill Livingstone 1998, 1–16.
- Hug CC. *In: Pain Management (Clinical Anaesthesiology Third Edition)* Lange/McGraw-Hill 2002, 309–344.

Физиологические изменения, связанные с беременностью

Кристофер Ф. Силиберто, Гертье Ф. Маркс, Дарил Джонстон*

* E-mail: Darryl.Johnston@rdefn.nhs.uk

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Вызванные беременностью изменения в сердечно-сосудистой системе изначально направлены на обеспечение возрастающих метаболических потребностей матери и плода.

Объем крови

Объем циркулирующей крови прогрессивно увеличивается с 6–8-й недели гестации и достигает своего максимума приблизительно к 32–34-й неделе, незначительно изменяясь в дальнейшем. Повышение объема крови главным образом обусловлено увеличением размеров и объема матки, молочных желез, почек, поперечнополосатой мускулатуры и сосудистого русла кожи и при этом не сопровождается признаками перегрузки сердечно-сосудистой системы у здоровой беременной. Увеличение объема циркулирующей плазмы (40–50%) сравнительно выше, чем в случае с объемом эритроцитов (20–30%), что объясняет гемодиллюцию и снижение концентрации гемоглобина. Для восстановления нормальной концентрации гемоглобина (120 г/л) требуется дополнительное назначение железа и фолиевой кислоты. Повышение ОЦК во время беременности служит двум целям: во-первых, это облегчает обмен питательными веществами, метаболитами и дыхательными газами между матерью и плодом; во-вторых, сглаживается влияние кровопотери в родах на организм матери. Таким образом, обычный объем кровопотери в родах через естественные родовые пути (300–500 мл) и при кесаревом сечении (750–1000 мл) компенсируется за счет так называемой «аутоотрансфузии» крови, поступающей из сокращающейся матки.

Компоненты крови

Как уже было указано выше, во время беременности эритроцитарный объем увеличивается на 20–30% (рисунок 1). Число лейкоцитов может варьировать, но обычно поддерживается ниже верхней границы нормы. Вместе с тем во время и после родов отмечается выраженный лейкоцитоз. Значительно повышается концентрация фибриногена, а также общая и плазменная концентрация факторов

свертывания VII, VIII, IX и X. Кроме того, повышается и количество тромбоцитов (обычно не достигая верхней границы нормы), что сопровождается снижением активности фибринолиза. Описанные изменения характеризуют беременность как состояние со склонностью к относительной гиперкоагуляции, что предупреждает избыточную кровопотерю во время родов, но в то же время повышает риск тромбозов и эмболических осложнений. Во время родов отмечается повышение фибринолитической активности, особенно в третьем периоде, а также присутствие в матке высоких концентраций активаторов плазминогена может запускать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Сердечный выброс

Сердечный выброс (СВ) повышается параллельно объему крови. Во время первого триместра беременности СВ на 30–40% выше такового у небеременной женщины. На фоне устойчивого повышения (что подтверждается с помощью эхокардиографии) СВ достигает в среднем 6,7 л/мин на 8–11-й неделе беременности и повышается до 8,7 л/мин к 36–39-й неделям беременности. Главным образом повышение СВ происходит за счет роста ударного объема (35%) и, в меньшей степени, частоты сердечных сокращений (15%). Отмечается стойкое снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС), что приводит к формированию во время беременности гиперкинетического типа кровообращения.

В родах наблюдается дальнейший рост СВ в ответ на гиперсекрецию катехоламинов, которая сопровождает боль, однако эта реакция может быть ослаблена при помощи адекватной анальгезии. Во время родов происходит увеличение внутрисосудистого объема на 300–500 мл за счет крови, вытесняемой из сокращающейся матки в венозную систему (рисунок 1).

После родов такая «аутоотрансфузия» компенсирует кровопотерю и приводит к дальнейшему росту СВ на 50% от его значений до родов. На этом этапе отмечается рост ударного

Содержание

С течением беременности и во время родов многие органы женщины претерпевают разнообразные анатомические и физиологические изменения. Ранние изменения происходят вследствие роста метаболических потребностей, связанных, с одной стороны, с развитием плода, плаценты и матки, а с другой — повышением концентрации гормонов беременности, таких как прогестерон и эстрогены. Поздние изменения начинаются в середине беременности и являются по своей сути анатомическими. Они связаны с механическим давлением увеличивающейся матки. Таким образом, возникает ряд уникальных требований к проведению анестезиологического пособия у беременной женщины.

*Christopher F. Ciliberto,
Gertie F. Marx*

Department of
Anaesthesiology
Albert Einstein College of
Medicine

Jacobi 1226, 1300 Morris
Park Avenue, Bronx New
York 10461, USA

Darryl Johnston

Consultant Anaesthetist,
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Barrack Road
Exeter, Devon EX2 5DW,
UK

объема, в то время как частота сердечных сокращений (ЧСС) замедляется. Ударная работа левого желудочка сердца повышается на 40%. Этот период представляется наиболее опасным для рожениц с сопутствующими заболеваниями сердца.

Размеры и положение сердца, электрокардиограмма

При беременности изменяются как размеры, так и положение сердца, что отражается на ЭКГ. Сердце расширяется как за счет дилатации, так и гипертрофии камер. Дилатация в области трикуспидального клапана может вызвать легкую регургитацию с появлением физиологического систолического шума I или II степени. Краниальное смещение диафрагмы увеличенной маткой сопровождается смещением сердца влево и впереди, за счет чего верхушечный толчок перемещается наружу и вверх. Эти изменения приводят к типичным изменениям на ЭКГ: отклонение электрической оси сердца влево, депрессия сегмента ST, и зачастую инверсия или уплощение зубца T в III стандартном отведении.

Артериальное давление

Системное артериальное давление во время нормальной беременности никогда не повышается. В действительности в середине беременности может быть выявлено легкое снижение артериального давления. Давление в легочной артерии остается на неизменном уровне. Во время беременности сосудистый тонус более зависим от симпатической регуляции, поэтому блокада симпатической стимуляции, что может, в частности, происходить при проведении спинальной или эпидуральной анестезии, сопровождается более выраженной и быстрой по своему развитию артериальной гипотензией. Центральное венозное давление и давление в плечевых венах не меняются, в то время как давление в бедренной вене растет из-за механических факторов. Кроме того, наблюдаются снижение постнагрузки и повышение преднагрузки, что в комплексе с повышением ОЦК может сопровождаться появлением функциональных шумов.

Аортокавальная компрессия

Начиная с середины беременности увеличенная матка сдавливает нижнюю полую вену и брюшную аорту при положении беременной на спине. Обструкция нижней полую вены ограничивает венозный возврат,

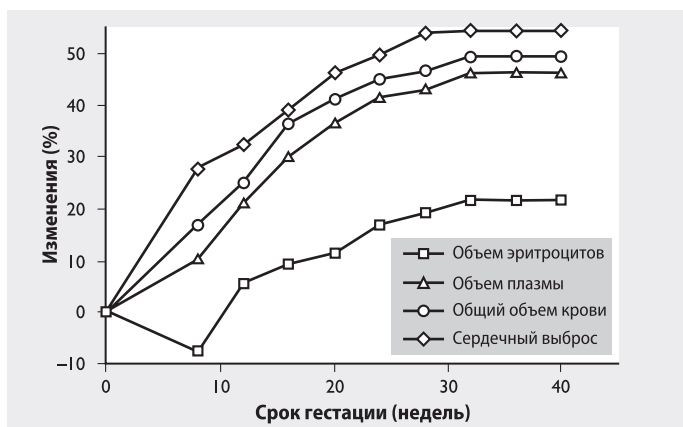


Рисунок 1. Изменения гемодинамики при беременности

при этом к сроку родов снижение СВ может достигать 24% от исходного. В положении на спине это нарушение в большей или меньшей степени выражено у всех женщин по достижению 3-го триместра беременности. Синдром нижней полой вены может носить скрытый характер, поскольку вне анестезии большинство женщин могут компенсировать падение УО увеличением ОПС и ЧСС. Анестезия снижает или блокирует возможности компенсаторных механизмов, в связи с чем аортокавальная компрессия может сопровождаться быстрым развитием тяжелой гипотензии.

Главным следствием аортокавальной компрессии является ограничение венозного возврата и, как следствие, снижение сердечного выброса и артериального давления. Помимо гипоксии у матери это нарушение сопровождается нарушением маточно-плацентарного кровотока с развитием гипоксии и ацидоза плода. Кроме того, обструкция аорты и ее ветвей вызывает снижение кровотока в почках и нижних конечностях. В течение последнего триместра функционирование почек матери значительно ниже в положении на спине, нежели на боку. Альтернативные пути венозного оттока представлены паравертебральными венами и системой непарной вены — через них сброс венозной крови может происходить в обход нижней полой вены.

Растяжение вен

Во время беременности увеличение калибра венозных сосудов достигает 150% от исходного значения. Венозные концы капилляров дилатируются, что сопровождается снижением кровотока. Сосудистые изменения ведут к замедлению абсорбции препаратов, введенных подкожно или внутримышечно. Растяжение эпидуральных вен повышает риск их травматизации при проведении региональной анестезии. Увеличенный венозный объем внутри ригидного спинномозгового канала уменьшает емкость эпидурального и интратекального пространств для растворов местных анестетиков, за счет чего значительно усиливается распространение вводимых препаратов. В первом периоде родов венозное давление повышается на 4–6 см H₂O, тогда как во время второго периода схватки и потуги могут повышать венозное давление до 50 см H₂O.

Клиническое значение

Несмотря на повышенную нагрузку на сердце во время беременности и родов, у здоровых женщин не происходит нарушения резервов сердца. Напротив, у

ЗАПОМНИТЕ:

При выполнении регионарной анестезии у беременной необходимая доза местного анестетика должна быть **снижена на 30%** по сравнению с расчетной.

Следует избегать **аортокавальной компрессии** и ее осложнений. Женщина в поздних сроках беременности не должна лежать на спине без смещения матки в сторону от крупных абдоминально-тазовых сосудов. Во время родов роженица периодически должна отдыхать на правом или левом боку.

Во время кесарева сечения и прочих вмешательств, требующих положения на спине, матка должна быть **смещена в сторону** (обычно влево) путем подкладывания жесткого валика (клина) под правый бок и/или за счет наклона операционного стола влево.

беременных с исходной кардиальной патологией и снижением компенсаторных возможностей повышенная нагрузка на сердце может спровоцировать желудочковую недостаточность и отек легких. У таких женщин дальнейшее увеличение нагрузки на сердце во время родов должно быть предотвращено за счет эффективного обезболивания, при этом оптимальными методами являются эпидуральная и спинальная анальгезия. В силу того, что СВ достигает максимума в раннем послеродовом периоде, симпатическая блокада должна поддерживаться в течение нескольких часов после родов и затем плавно уменьшаться.

СИСТЕМА ДЫХАНИЯ

Изменения в системе дыхания беременных очень важны с точки зрения анестезиолога.

Дыхательные пути

Гормональные изменения в сосудах слизистой верхних дыхательных путей приводят к капиллярному застою и набуханию слизистой носа, ротоглотки, гортани и трахеи. Во время беременности могут отмечаться заложенность носа, изменения голоса и признаки респираторных заболеваний. Эти симптомы могут усугубляться при перегрузке жидкостью, отеком синдрома, связанном с гипертензией беременных, или преэклампсии. В таких случаях манипуляции на дыхательных путях могут вызвать тяжелое кровотечение из носа или ротоглотки. Интубация трахеи может оказаться затруднительной, нередко приходится использовать трубку меньшего размера. Сопrotивление дыхательных путей снижается, возможно, вследствие вызванной прогестероном релаксации мускулатуры бронхов.

Легочные объемы

Беременная матка смещает диафрагму вверх на 4 см, однако общая емкость легких меняется незначительно из-за компенсаторного увеличения саггитального и бокового размеров грудной клетки, достигающего 5–7 см, а также увеличения межреберных промежутков. Эти анатомические изменения обусловлены действием гормонов беременности, ослабляющих жесткость связочного аппарата. Несмотря на смещение в краниальном направлении, амплитуда экскурсий диафрагмы у беременных больше. Дыхание во время беременности становится более «диафрагмальным», нежели «грудным», что дает определенные преимущества при развитии высокого регионарного блока в положении на спине.

С середины второго триместра объем форсированного выдоха, остаточный объем и функциональная остаточная емкость (ФОЕ) прогрессивно уменьшаются. К моменту родов снижение легочных объемов достигает 20%. Комплаинс легких остается относительно постоянным, в то время как комплаинс грудной клетки снижается, особенно в литотомическом положении.

Вентиляция и газовый состав крови

Прогрессивное увеличение минутной вентиляции начинается сразу после оплодотворения и ко второму триместру достигает своего максимального 50% прироста. Это происходит за счет увеличения дыхательного

объема на 40% и учащения частоты дыхания на 15% (на 2–3 дыхания в минуту) (рисунок 2). В силу того, что мертвое пространство остается неизменным, альвеолярная вентиляция к концу беременности становится примерно на 70% выше. Парциальное давление CO_2 в артериальной и венозной крови вследствие повышенной вентиляции снижается. На протяжении всего периода беременности среднее PaCO_2 составляет 32 мм рт. ст. (4,3 кПа), а артериальное парциальное давление кислорода — 105 мм рт. ст. (13,7 кПа), оставаясь относительно постоянным. Развитие алкалоза предупреждается компенсаторным снижением плазменного уровня бикарбоната. Респираторный алкалоз может развиваться лишь при снижении PaCO_2 ниже 28 мм рт. ст. (3,7 кПа).

Во время родов вентиляция может еще более увеличиваться как путем произвольных усилий (анальгезия и релаксация методом Ламаза), так и за счет непроизвольной реакции на боль и возбуждения. Гипервентиляция ведет к выраженной гипоксии и тяжелому алкалозу, что может вести к выраженному спазму сосудов головного мозга и плаценты, а также сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Последнее обстоятельство затрудняет высвобождение кислорода оксигемоглобином и сопровождается гипоксией органов матери, а также снижает поступление кислорода к плоду. Более того, эпизоды гипервентиляции могут чередоваться с периодами гиповентиляции, во время которых PaCO_2 возвращается к нормальным значениям. Подобный эффект может еще более усугублять гипоксию матери и плода.

Во время беременности происходит постепенное увеличение потребления кислорода, что отражает запросы растущего плода. К моменту родов суммарная прибавка потребления O_2 может достигать 20%. Во время родов потребление кислорода может еще более возрасти — на 60% и более, что связано с резким увеличением нагрузки на системы кровообращения и дыхания. После родов этот показатель продолжает некоторое время оставаться повышенным, что обусловлено необходимостью выплаты «кислородной задолженности» и нормализации газообмена.

Клиническое значение

Изменения респираторной функции у беременной женщины имеют огромное клиническое значение для

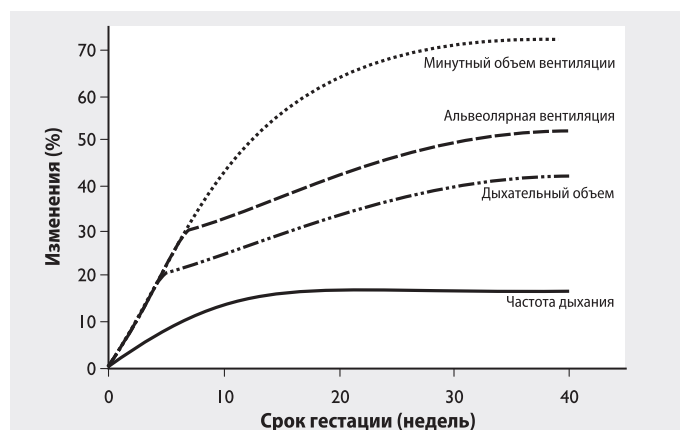


Рисунок 2. Изменения дыхания при беременности

ЗАПОМНИТЕ:

На протяжении большей части беременности женщина должна рассматриваться как «пациент с полным желудком» и, соответственно, высоким риском аспирации.

анестезиолога. Общая анестезия не является методом выбора при необходимости выполнения планового кесарева сечения, что обусловлено высоким риском проблем с дыхательными путями на фоне беременности. Анатомические изменения со стороны дыхательных путей, связанные с их отеком и увеличением молочных желез, могут увеличивать сложность интубации. Риск трудной (неудачной) интубации увеличивается до одного случая на 250 беременных и еще выше в случае ожирения или на фоне преэклампсии. Изменения со стороны ЖКТ повышают риск аспирации. Возросшее потребление кислорода и ограниченные функциональные резервы дыхания вследствие снижения ФОЕ могут сопровождаться быстрым снижением PaO_2 во время периодов апноэ, несмотря на адекватное положение и надлежащую преоксигенацию. Повышение минутного объема вентиляции на фоне снижения ФОЕ ускоряет индукцию анестезии при использовании ингаляционных анестетиков и изменяет глубину анестезии на фоне сохраненного спонтанного дыхания.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Ввиду высокой частоты осложнений и смертельных исходов вследствие аспирации во время анестезии нужно хорошо понимать изменения со стороны желудочно-кишечного тракта беременной. Давление внутри желудка, которое в норме составляет около 7–8 см H_2O , при физиологическом течении беременности повышается до 13–17 см H_2O , а при беременности двойней или ожирении может достигать 40 см H_2O .

Механические изменения

Увеличивающаяся матка вызывает нарастающее краниальное смещение желудка и кишечника. К моменту родов желудок принимает вертикальное положение, тогда как в обычном состоянии его ось располагается горизонтально. Эти механические факторы ведут к повышению внутрижелудочного давления и сглаживают угол, под которым соединяются желудок и пищевод (угол Гиса), что увеличивает вероятность пищевода рефлюкса.

Физиологические изменения

Влияние гормонов беременности на состояние ЖКТ остается предметом дискуссий среди анестезиологов. Хотя описана релаксация нижнего эзофагального сфинктера, имеются различные мнения относительно влияния беременности на моторную функцию ЖКТ и о сроках, на которых это влияние наиболее выражено. Многие считают, что уже с 8–10-й недели беременность сопровождается торможением моторики ЖКТ и замедлением эвакуации содержимого желудка, что сопровождается снижением pH и увеличением объема остаточного желудочного содержимого. Вместе с тем недавние исследования пролили несколько иной свет на эту проблему. Измерение плазменной концентрации

ЗАПОМНИТЕ:

Для предупреждения регургитации, несмотря на ожидаемо короткое время «индукция–интубация», должны быть соблюдены следующие меры предосторожности:

1. Положение на спине с боковым наклоном для минимизации внутрижелудочного давления.
2. Выполнение преоксигенации перед индукцией и отказ от вентиляции с положительным давлением до введения интубационной трубки для предупреждения растяжения желудка газом (*быстрая последовательная индукция*).
3. Давление на перстневидный хрящ (*прием Селлика*) во время индукции должно продолжаться до тех пор, пока не будет подтверждено правильное положение интубационной трубки. Давление на перстневидный хрящ должно осуществляться при одновременном удержании шеи снизу. Это приводит к пережатию пищевода и созданию преграды на пути регургитации.

препаратов, всасывающихся исключительно в двенадцатиперстной кишке, у небеременных женщин и беременных добровольцев на разных сроках беременности показало, что пик абсорбции достигается в сходные сроки у всех женщин, за исключением находящихся в родах. Это говорит о том, что эвакуация содержимого желудка, по-видимому, замедляется только во время родов.

Таким образом, возросший риск аспирации связан с повышением опасности гастроэзофагеального рефлюкса и снижением pH желудочного содержимого. Ситуация становится еще более опасной на фоне роста частоты трудной интубации.

Легочная аспирация желудочного содержимого может возникнуть в результате рвоты (активный процесс) или регургитации (пассивное затекание содержимого желудка). Аспирация плотных частиц пищи вызывает ателектазирование, обструктивный пневмонит или абсцессы легких, тогда как аспирация кислого желудочного содержимого вызывает химический пневмонит (синдром Мендельсона). Наиболее серьезные последствия аспирации наблюдаются при попадании в легкие кислого содержимого, в состав которого входят мелкодисперсные включения, что может наблюдаться после приема некоторых антацидов, например трисиликата магния. В связи с этим следует использовать только так называемые «прозрачные» антациды, такие как цитрат натрия (0,3 молярный) или бикарбонат натрия. В настоящее время благодаря разъяснительной работе среди пациентов частота аспирации твердой пищей стала снижаться, однако частота аспирации кислым желудочным содержимым продолжает оставаться на прежнем уровне.

Клиническое значение

Опасность аспирации практически исчезает при использовании регионарной или ингаляционной анестезии. Во время общей анестезии обязательной остается защита дыхательных путей при помощи интубации. Хотя интубация в сознании остается наиболее безопасным методом, дискомфорт и проблемы с готовностью пациенток к сотрудничеству не позволяют назвать этот метод распространенным. Во время индукции общей анестезии эндотрахеальная трубка устанавливается сразу же, как только утрачено сознание.

Кислотность и объем желудочного содержимого могут быть снижены фармакологическим путем. Всем беременным непосредственно перед индукцией общей анестезии должен назначаться непартикулярный («прозрачный») антацид, например 30 мл 0,3 молярного раствора цитрата натрия или бикарбонат. Это особенно важно у женщин в родах, принимавших накануне пищу и требующих срочного оперативного вмешательства. Назначение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов на ночь и утром в день родоразрешения снижает секрецию соляной кислоты (ранитидин 150 мг внутрь). В дополнение к этому можно использовать метоклопрамид (церукал) 10 мг в/в за 15–30 минут до индукции для усиления эвакуации содержимого желудка и повышения тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

МЕТАБОЛИЗМ

Чтобы обеспечить потребности плода, плаценты, матки, а также базальный уровень метаболизма и возросшее потребление кислорода организмом матери, происходит активизация всех метаболических процессов. Обмен белков усиливается для обеспечения пластическим материалом растущий плод и мать. Активизируется обмен жиров, доказательством чего служит повышение концентрации всех липидных фракций. Наиболее значимым образом изменяется метаболизм углеводов. Эффекты таких гормонов, как человеческий плацентарный лактоген, прогестерон, пролактин и кортизол вместе со сниженной активностью печеночных ферментов глюкокиназы и фосфофруктокиназы, ведут к развитию инсулинорезистентного состояния. Организм здоровой женщины компенсирует эти изменения за счет увеличения образования инсулина, но в случае гестационного диабета эта реакция оказывается несостоятельной. Начиная с 15-й недели гестации концентрация глюкозы в крови беременных после ночного голодания значительно ниже, чем у небеременных женщин. Этот эффект объясняется изменением гормонального баланса, увеличением объема циркулирующей крови, повышением плацентарного переноса глюкозы и потерями глюкозы с мочой в связи с понижением почечного порога.

Гипогликемия

Оптимальная концентрация глюкозы для беременных составляет 4,4–5,5 ммоль/л (80–100 мг/дл). У здоровых небеременных женщин признаки гипогликемии обычно проявляются при концентрации ниже 2,2 ммоль/л (40 мг/дл), тогда как у беременных гипогликемия манифестирует при значениях ниже 3,3 ммоль/л (60 мг/дл). Гипогликемия стимулирует высвобождение глюкагона, кортизола и, что важно, катехоламинов. При проведении анестезии компенсаторные механизмы, такие как выброс адреналина, заблокированы. Вегетативные реакции, такие как гипотензия и тахикардия, могут маскировать гипогликемию в условиях высокого спинального блока или глубокой общей анестезии.

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

С первого триместра беременности наблюдается прогрессивное нарастание почечного тока плазмы и скорости клубочковой фильтрации. К моменту родов

эти показатели на 50–60% выше, чем у небеременных. Повышение этих показателей происходит параллельно росту объема циркулирующей крови и СВ. Увеличение тока плазмы и клубочковой фильтрации приводит к повышению клиренса креатинина. Концентрация мочевины и креатинина в плазме крови снижается на 40%. Повышение клубочковой фильтрации может превысить абсорбционную способность канальцев, приводя к гликозурии и потере белка с мочой. Вследствие этого даже при нормальной беременности может наблюдаться легкая глюкозурия (1–10 г/сутки) и/или протеинурия (до 300 мг/сутки). Также наблюдается усиление фильтрации натрия, но его канальцевая реабсорбция повышается за счет возросшей секреции альдостерона, реализующего свой эффект через ренин-ангиотензиновый механизм. Происходит снижение осмолярности плазмы (показатель осмотической активности вещества в растворенном виде и выражается в числе осмолей на килограмм растворителя). С практической точки зрения это указывает на то, что плазменная концентрация электролитов, глюкозы и мочевины падает, если вода задерживается в большей степени, чем растворенные вещества. За весь период беременности в организме женщины накапливается около 7,5 литра воды и 900 ммоль натрия.

К 12-й неделе беременности прогестерон вызывает дилатацию и атонию почечных лоханок и мочеточников. С увеличением срока гестации матка может сдавливать мочеточники на уровне верхнего края входа в таз, что вызывает их расширение за счет создания препятствия оттоку мочи. Эти изменения вносят свой вклад в рост частоты инфекционных заболеваний мочевыделительной системы во время беременности. Эффект постуральной компрессии ветвей аорты, обеспечивающих почечный кровоток, был рассмотрен выше.

РЕАКЦИЯ НА ПРЕПАРАТЫ

Реакции на анестетики и вспомогательные препараты во время беременности и в раннем послеродовом периоде изменяются. Основная особенность заключается в снижении потребности в препарате, что проявляется как при регионарной, так и при общей анестезии.

Регионарная анестезия

С конца первого триместра беременности и до раннего послеродового периода для обеспечения адекватной спинальной или эпидуральной анестезии требуются меньшие дозы местных анестетиков. В частности, на последних месяцах беременности требуется приблизительно 2/3 от обычной дозы. Это происходит вследствие изменений в спинномозговой жидкости, гормональных влияний и увеличения объема вен эпидурального пространства.

Общая анестезия

Индукция и углубление ингаляционной анестезии у беременных происходит значительно быстрее. Беременность увеличивает потребление анестетика за счет двух факторов. Увеличение вентиляции в покое ведет к переносу большего количества анестетика в альвеолы за единицу времени, в то время как снижение функциональной остаточной емкости легких приводит

к быстрому замещению легочного газа вдыхаемым агентом. В дополнение к этому наблюдается снижение потребности в галогенизированных анестетиках, что сопровождается уменьшением их минимальной альвеолярной концентрации (МАК). При измерении МАК у беременных овец она оказалась на 25–40% ниже по сравнению с небеременными животными.

Снижение функциональной остаточной емкости оказывает значимое влияние на течение общей анестезии. Как уже было отмечено, снижение у беременной кислородного резерва вкупе с повышенным потреблением кислорода ведет к необычайно быстрому снижению PaO_2 во время апноэ.

Реакция на внутривенные анестетики также изменяется. Это проявляется удлинением периода полувыведения вследствие нарастания объема распределения (увеличение объема плазмы). В частности, среднее время полувыведения тиопентала натрия увеличивается у беременной женщины более чем в два раза по сравнению с $T_{1/2}$ препарата у небеременной молодой пациентки.

Сывороточная холинэстераза

Во время первого триместра активность сывороточной холинэстеразы снижается на 24–28% и далее до окончания беременности значимо не меняется. Однако

на протяжении первых семи дней послеродового периода может наблюдаться более выраженное снижение активности (на 33% от исходного уровня). Несмотря на снижение активности, уровень фермента, как правило, остается вполне достаточным для гидролиза клинически используемых доз суксаметония или хлорпрокаина. Однако после родов в 10% случаев наблюдается риск продленного действия суксаметония.

Изменение реакции на препараты должно приниматься во внимание как во время беременности, так и в раннем послеродовом периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глубокое понимание анестезиологом физиологических особенностей играет большое значение как в случае здоровых беременных, так и женщин с исходной экстрагенитальной патологией. Прогнозирование возможных нарушений является важной частью стандартного ведения в антенатальном периоде, а в случае развития серьезных нарушений необходим перевод в специализированные центры. Этот принцип был освещен в руководстве «Спасая жизни матерей» 2003–2005 (*Saving Mother's Lives*) — выходящим раз в три года отчете по материнской смертности и осложнениям беременности в Великобритании (www.cemach.org.uk).

РАЗДЕЛ 2

ФАРМАКОЛОГИЯ

Введение в фармакологию и дозирование препаратов	95
Фармакокинетика и анестезия	97
Фармакодинамика и физиология рецепторов	102
Фармакология вегетативной нервной системы	107
Фармакология внутривенных анестетиков	114
Фармакология ингаляционных анестетиков	120
Фармакология миорелаксантов и ингибиторов холинэстеразы	127
Парацетамол: три способа введения	132
Фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов	137
Фармакология опиоидов	141
Фармакология местных анестетиков	149

Введение в фармакологию и дозирование препаратов

Лорен Бакер

E-mail: Lauren.Barker@rdefn.nhs.uk

Часто используемые сокращения

Масса	Сокращения
килограмм	кг
грамм	г
миллиграмм	мг
микрограмм	мкг
нанограмм	нг

ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АНЕСТЕЗИИ

Дозы препаратов, назначаемых во время анестезии, обычно выражаются в граммах, миллиграммах или микрограммах, что отражает их массу.

Пример:

1 г флюклоксациллина, 500 мг тиопентала, 600 мкг атропина. Приставки милли-, микро- и нано- перед словом «грамм» обозначают соответственно тысячные, миллионные и миллиардные доли.

- Можно перевести граммы в нанограммы и обратно: $1 \text{ г} = 1000 \text{ мг} = 1\,000\,000 \text{ мкг} = 1\,000\,000\,000 \text{ нг}$.
- Для перевода, например, из микрограммов в миллиграммы необходимо дозу препарата разделить на 1000:
 $600 \text{ мкг атропина} = 0,6 \text{ мг атропина}$.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ (ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ) ДОЗЫ

Рекомендуемые, или терапевтические, дозы позволяют рассчитать необходимую дозу препарата для пациента, подвергающегося анестезии. Данные дозы ранее выражались в мг/кг или мкг/кг, хотя в настоящее время формально правильной считается запись $\text{мг} \times \text{кг}^{-1}$ или $\text{мкг} \times \text{кг}^{-1}$. Расчет необходимой дозы производится следующим образом:

Пример:

Доза атропина 20 мкг×кг⁻¹.

- Для расчета дозы препарата следует умножить рекомендуемую дозу препарата на массу тела конкретного пациента. Для пациента массой 20 кг доза равняется:
 $20 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times 20 \text{ кг} = 400 \text{ мкг} = 0,4 \text{ мг}$.
- Для расчета дозы атракуриума ($0,5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$), необходимой для взрослого пациента массой 70 кг: $0,5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1} \times 70 \text{ кг} = 35 \text{ мг}$.

МАКСИМАЛЬНЫЕ ДОЗЫ

Максимальные дозы актуальны для местных анестетиков, таких как лидокаин или бупивакаин, и обозначают максимальную безопасную дозу препарата, которая не вызывает явлений токсичности. Для местных анестетиков в случае превышения максимальной дозы могут наблюдаться аритмии сердца и судорожный синдром.

ДРУГИЕ ЕДИНИЦЫ ДЛЯ ОПИСАНИЯ КОЛИЧЕСТВА ПРЕПАРАТА

Наиболее часто мы описываем количество препарата по его массе (см. выше). Однако растворы препаратов также могут быть описаны по количеству молекул препарата, которые они содержат. Это дает представление скорее о количестве, нежели о массе препарата.

Согласно принятым нормам, количество вещества измеряется в молях (общепринятое сокращение — моль). Международная система единиц SI (*Système International*) определяет моль как количество вещества, содержащее такое же количество молекул (атомов), сколько их содержится в 12 г углерода-12 (¹²C) — $6,022 \times 10^{23}$. Можно представить, насколько это огромное число, если поставить 20 нулей после 6022!

Данный метод определения дозы часто используется для веществ, таких как калий (K⁺) или натрий (Na⁺), при этом в качестве единицы измерения чаще всего используют миллимоли (ммоль) — 1 моль=1000 ммоль. Данное представление удобно, так как препараты натрия и калия часто готовятся в виде хлоридов, поэтому при расчете дозы препарата удобнее рассматривать только количество собственно ионов K⁺ и Na⁺, поступающих в организм.

Пример:

Один литр физиологического (0,9%) раствора NaCl содержит 154 ммоль Na⁺ и 154 ммоль Cl⁻.

РАЗВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ

Вещество, растворенное в жидкости, образует раствор. Объем раствора выражается в литрах или миллилитрах. 1 литр = 1000 мл.

Содержание

В статье представлен международно признанный формат описания препаратов, дозирования и приготовления разведений. Приготовление наиболее часто применяемых разведений (таких как раствор адреналина или местных анестетиков) пояснено с использованием примеров. Перечислены рекомендуемые международные непатентованные названия некоторых наиболее часто применяемых анестетиков и «реанимационных» препаратов.

Lauren Barker

Consultant Anaesthetist,
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Barrack Road
Exeter EX2 5DW, UK

Количество растворенного вещества в растворе описывается при помощи показателя концентрации. Количество растворенного вещества также может быть описано его массой (граммы или миллиграммы в литре) или количественной оценкой (моль/л или ммоль/л).

Если известна химическая формула вещества (например, соль — NaCl), предпочтительно использовать такие единицы концентрации, как моль/л⁻¹ или ммоль/л⁻¹. Если у растворенного вещества нет определенного химического состава (например, протеин), используют мг/л⁻¹ или г/л⁻¹.

В отношении некоторых препаратов, часто используемых в анестезиологической практике, таких как местные анестетики или тиопентал, их концентрацию принято выражать в процентах, например 2% раствор лидокаина, 2,5% раствор тиопентала натрия.

Когда используются препараты, приготовленные таким способом, необходимо рассчитать количество мг в одном миллилитре раствора. Простейший путь сделать это — умножить процент раствора на 10:

- 2% лидокаин × 10 = 20 мг/мл;
- 0,5% бупивакаин × 10 = 5 мг/мл;
- 2,5% тиопентал × 10 = 25 мг/мл.

Математически этот способ преобразования выглядит следующим образом: 2,5% раствор тиопентала означает, что в 100 мл (т. е. 100 г растворителя) содержится 2,5 г тиопентала. 2,5 г в 100 мл = 2500 мг в 100 мл = 25 мг в 1 мл (25 мг/мл).

Некоторые растворы, такие как адреналин, могут выражаться в относительных долях вещества в растворе, например, раствор 1 : 1000, 1 : 10 000 или 1 : 100 000. Такая запись означает, что ампула адреналина содержит одну часть адреналина на 1000, 10 000 или 100 000 частей раствора.

Для того, чтобы определить количество миллиграмм адреналина в таком растворе, необходимо выполнить следующие расчеты:

- **Раствор адреналина 1 : 1000 =**
= 1 г адреналина в 1000 мл раствора
= 1000 мг адреналина на 1000 мл раствора
= 1 мг в 1 мл.
- **Раствор адреналина 1 : 10 000 =**
= 1 г адреналина в 10 000 мл раствора
= 1000 мг адреналина на 10 000 мл раствора
= 1 мг в 10 мл или 0,1 мг (100 мкг) в 1 мл.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ С АДРЕНАЛИНОМ

Готовые 1% или 2% растворы лидокаина с адреналином зачастую недоступны, в связи с чем возникает необходимость приготовить данные растворы перед применением. Раствор 1 : 200 000 означает, что на одну часть адреналина приходится 200 000 частей раствора (например, лидокаина).

Таблица 1. Международные названия препаратов

Название, принятое в Великобритании	Международное название (rINN)
• Адреналин	• Эпинефрин
• Норадреналин	• Норэпинефрин
• Фрусемид	• Фуросемид
• Лигнокаин	• Лидокаин
• Тиопентон	• Тиопентал
• Фенобарбитон	• Фенобарбитал

Для приготовления данного раствора необходимо добавить 0,1 мл 0,1% раствора адреналина к 20 мл лидокаина. Метод приготовления следующий:

- Возьмите 1 мл стандартного раствора адреналина 1 : 1000 (0,1%) и разведите до 10 мл физиологическим раствором.
- К 1 мл полученного раствора адреналина (1 : 10 000) добавьте 19 мл 2% раствора лидокаина.
- Общий объем раствора теперь составляет 20 мл, при этом начальный раствор адреналина разведен в 200 раз, таким образом, нами получен раствор адреналина 1 : 200 000.

ПРОЧИЕ ЕДИНИЦЫ — МИЛЛИЭКВИВАЛЕНТ (МЭКВ)

Термин «миллиэквивалент» иногда используется в учебниках, хотя правильнее употреблять «миллимоль». Если вещества растворены в жидкости, они могут нести заряд. Например, если соль (NaCl) растворяется в воде, молекула разделяется на два иона: Na⁺ и Cl⁻. Ионы Na⁺ имеют положительный заряд, а хлора — отрицательный. Термин «миллиэквивалент» описывает количество ионов, присутствующих в растворе. В данном случае количество миллиэквивалентов совпадает с количеством миллимолей Na и Cl в растворе.

Пример:

Концентрация натрия в плазме 140 мЭкв/л⁻¹, или 140 ммоль/л⁻¹.

Однако в растворе магния хлорида (MgCl₂) ион магния имеет два положительных заряда (Mg²⁺), таким образом, количество мЭкв магния в литре раствора будет в два раза больше, чем количество ионов магния в этом же растворе. В данном случае количество мЭкв и ммоль не совпадает.

ИЗМЕНЕНИЯ НАЗВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ

Согласно новым инструкциям ЕЕС (*European Economic Community*), необходимо использовать **рекомендованные международные названия препаратов** (rINN — *recommended International Nonproprietary Name*). В случае с препаратами, изменение названия которых может, как полагают, в определенных обстоятельствах представлять серьезный риск для пациента, в течение следующих пяти лет на ампулах будет указаны оба названия — рекомендуемое международное название и британское название. В остальных случаях на препаратах будут указаны новые названия. Новые названия некоторых препаратов, используемых в анестезиологии, представлены в таблице 1.

Фармакокинетика и анестезия

Фред Робертс*, Дэн Фрешуотер-Тернер

* E-mail: coolfred@btinternet.com

ВВЕДЕНИЕ

Фармакокинетика объясняет, что происходит с препаратом в организме, тогда как **фармакодинамика** описывает механизмы, за счет которых препарат оказывает свое действие на организм. Таким образом, в каждом отдельном случае эффект препарата будет зависеть от его фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. По возможности назначение препарата должно быть обосновано с учетом реакции конкретного пациента, что включает оценку как фармакокинетических, так и фармакодинамических характеристик препарата. Вместе с тем такой подход не всегда возможен. Ответ на препарат может быть зави-дуализован другими факторами (например, миорелаксанты маскируют признаки глубины анестезии), или же его эффект трудно оценить (например, влияние антибиотиков или противорвотных препаратов). В таких обстоятельствах для адекватного назначения препаратов используются фармакокинетические и фармакодинамические данные, установленные ранее. Цель данной статьи — в упрощенном виде объяснить принципы фармакокинетики, чтобы облегчить ее применение в повседневной клинической практике.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Перенос через мембраны

Для того, чтобы реализовать свои эффекты, препараты должны пройти через клеточные мембраны (например, абсорбция в желудочно-кишечном тракте или достижение внутриклеточных структур-мишеней). Трансмембранный перенос происходит более быстро при наличии у препарата следующих характеристик:

- Низкая степень ионизации.
- Низкая молекулярная масса.
- Высокая растворимость в липидах.
- Высокий градиент концентрации.

На степень ионизации значительно влияет значение pH среды. На этом эффекте основано приготовление высокоионизированных водных растворов препаратов с щелочной средой, таких как тиопентал (pH раствора 10,5), или

кислой средой, таких как лидокаин (pH раствора 5,2) (рисунок 1). В нейтральной среде организма большинство препаратов переходит в ионизированную форму, что облегчает транспорт через мембрану и позволяет препарату достичь точки своего действия. Если изменения pH не происходит, препарат не переходит в ионизированную форму и утрачивает свою эффективность (например, лидокаин в кислой среде инфицированной ткани).

Парциальное давление и растворимость

Поведение ингаляционных препаратов в большой степени определяется их парциальным давлением. Этот относится как к переходу между фазами, так и реализации фармакодинамических эффектов в точке действия. В смеси газов на уровне моря атмосферное давление составляет 765 мм рт. ст. (101,3 кПа), при этом парциальное давление и фракционная концентрация (в %) часто используются как взаимозаменяемые понятия. Однако парциальное давление препарата в растворе не равно его концентрации в крови, вследствие значительных вариаций растворимости. Растворимость газов в крови обычно выражается в виде разделительного коэффициента кровь-газ (ККГ), определяемого как объем газа, растворенный в единице объема крови при достижении состояния равновесия. В случае с препаратом, обладающим более высокой растворимостью (высокий ККГ), для создания заданного парциального давления требуется большее количество растворенных молекул, чем для препарата с меньшей растворимостью (низкий ККГ).

Экспоненциальные процессы

Скорость протекания фармакокинетических процессов обычно пропорциональна градиенту концентрации в данный момент времени. По ходу процесса градиент концентрации падает, таким образом, прогрессивно уменьшается и скорость процесса. Этим объясняется экспоненциальное отношение между концентрацией и временем, что применимо для описания процессов элиминации и межтканевого транспорта большинства препаратов.

Содержание

Рекомендуемые дозы препаратов рассчитываются по средним значениям, полученным в популяционных исследованиях. Это не гарантирует на 100% надежного эффекта у отдельного пациента. Значимость периода полувыведения для прогнозирования времени пробуждения ограничена. Более полезным оказывается «контекстно-зависимый полупериод». Если препарат назначается в виде инфузии с постоянной скоростью, устойчивая концентрация будет достигнута после 4–5 периодов полувыведения. Поведение ингаляционных анестетиков в значительной мере определяется парциальным давлением. При ингаляционном поддержании анестезии состояние равновесия достигается легче, чем при внутривенной анестезии.

Fred Roberts

Consultant Anaesthetist and Honorary Clinical Lecturer, Department of Anaesthesia, Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter EX2 5DW, UK

Dan Freshwater-Turner

Associate Lecturer, University of Queensland and Senior Registrar in Intensive Care Medicine Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

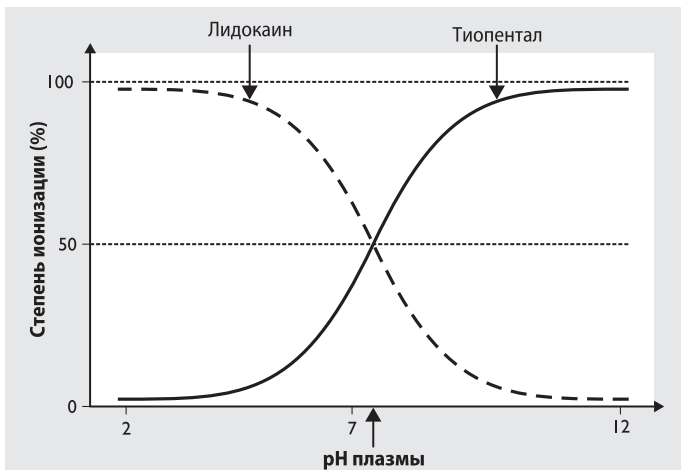


Рисунок 1. Ионизация препарата и pH среды

Стрелкой показано значение pH, при котором лидокаин (слабое основание) и тиопентал (слабая кислота) находятся в равновесии. При физиологическом значении pH большинство молекул препарата ионизируются и приобретают способность проникать через мембраны

Существует два способа описания экспоненциальной функции (рисунок 2). Если установлен определенный период времени, то снижение может определяться долей, на которую концентрация вещества снижается. Этот показатель носит название «**константа скорости элиминации**» (k) и выражается в виде величины, обратной времени (время⁻¹). Другой способ — установить заданное процентное (долевое) снижение концентрации и рассчитать время, необходимое для достижения данного уровня. Если в качестве заданной границы установлено снижение концентрации на 50%, необходимое для ее достижения время, носит название «**период полувыведения**» ($t_{1/2}$). Эта константа не будет зависеть от начальной концентрации препарата. Еще один временной показатель, который может быть использован для описания кривой убывания концентрации, это **временная константа** (τ , tau). Она представляет собой период времени, который был бы необходим для завершения элиминации препарата, если бы процесс с самого начала продолжался с неизменной скоростью. В реальных условиях значение временной константы будет соответствовать периоду времени, необходимому для снижения концентрации препарата до 37% от начальной.

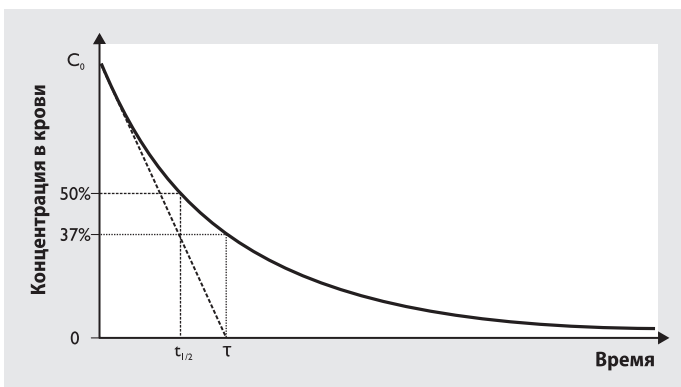


Рисунок 2. Экспоненциальное снижение концентрации

C_0 — начальная концентрация, $t_{1/2}$ — период полувыведения, τ — временная константа

Фармакологические компартменты

Распределение препаратов в организме не является равномерным. Скорость, с которой определенная ткань насыщается препаратом, в значительной мере зависит от локального кровотока. Для удобства оценки сходные типы тканей нередко группируются в различные «ком- партменты» («секторы») по признаку активности их кровоснабжения.

Способность каждого компартмента накапливать препарат определяется его размерами и сродством (аф- финитетом) компартмента к препарату. Важно отметить, что фармакокинетические компартменты представляют собой математические модели и не могут быть отождествлены со строго определенными тканями и органами. Концепция компартментов позволяет прогнозировать фармакокинетическое поведение препарата. При мате- матическом моделировании жирорастворимые препа- раты, которые распределяются более широко, склонны занимать несколько компартментов. Напротив, поведе- ние высоко ионизированных препаратов, остающихся во внеклеточном пространстве, вероятно, лучше всего описывается моделью, включающей один компартмент. Пример трехкомпонентной модели показан на рисунке 3, в котором три компартмента соответствуют тканям с богатым, промежуточным и бедным кровоснабжением, при этом центральный компартмент соответствует кро- ви, которая переносит препарат в процессе поступления или элиминации.

Вследствие того, что транспорт между компартмен- тами зависит от разницы концентраций в них, процесс является экспоненциальным и скорость транспорта в более «медленные» ткани снижается по мере того, как они накапливают препарат.

Объем распределения

После того, как препарат полностью распределил- ся в организме и система пришла в состояние равнове- сия, объем, в пределах которого содержится препарат, называется объемом распределения в стабильном со- стоянии (V_{dSS}). Это теоретический показатель, выража- ющий объем крови, который был бы необходим, чтобы

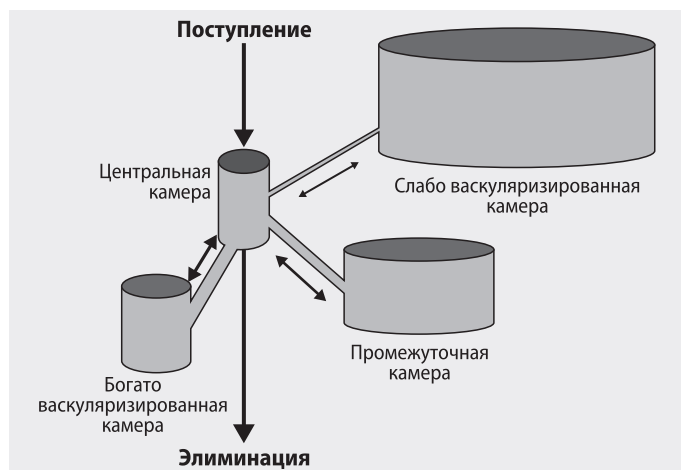


Рисунок 3. Иллюстрация трехкомпонентной модели рас- пределения жирорастворимого препарата

Размер трубок соответствует интенсивности кровотока, а размер цистерн — способности компартмента накапливать препарат

вместить весь препарат, содержащийся в организме в равновесной концентрации (измеряется в л/кг, л·кг⁻¹).

Для жирорастворимых препаратов (например, фентанил), литр жира содержит во много раз большее количество препарата, чем литр крови, в связи с чем V_{dSS} фентанила (4 л/кг) намного больше, чем общий объем тела. И наоборот, высокоионизированный препарат гликопирролат, который с трудом проходит через липидные мембраны, имеет объем распределения 0,16 л/кг.

Клиренс

Хотя препарат может иметь большой объем распределения в организме, его выведение обычно происходит только через кровь. Концепция клиренса («очистения») описывает выведение препарата, а термин «клиренс» (Cl) обозначает объем крови, из которого препарат был полностью выведен за единицу времени. Например, если концентрация препарата в крови снижается за один час на 20%, это эквивалентно полному удалению препарата из 20% объема крови (примерно 1000 мл). Таким образом, клиренс будет составлять 1000 мл/час, или 16,7 мл/мин. Зачастую клиренс индексируется на массу тела.

Высокое значение константы скорости элиминации (k) указывает на короткий период полувыведения ($t_{1/2}$) препарата; что возможно при высоком клиренсе (Cl) и/или небольшом объеме распределения (V_{dSS}).

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ

В целом процесс нахождения препарата в организме может быть разделен на три фазы: поступление, распределение и элиминация.

Поступление (захват)

В зависимости от пути введения препарата возможны различия в скорости его поступления в организм и количестве поступающего в кровь действующего вещества. Внутривенный путь назначения обеспечивает немедленное поступление всей дозы препарата в плазму. Вместе с тем при внутривенном введении до поступления в системный кровоток препарат должен пройти через легкие, где некоторые вещества (например, фентанил) будут захватываться, что ведет к значительному снижению их активной концентрации.

При энтеральном введении (*per os* или ректально) препарат должен пройти через стенку кишечника. Скорость абсорбции будет зависеть от площади поверхности, pH, и, для некоторых препаратов, активности систем переноса. В целом неионизированные вещества (этанол) хорошо абсорбируются из кишечника, абсорбция слабых кислот (аспирин) облегчается при низком pH, а слабых оснований (например, морфин) — при высоком pH. Для препаратов, которые остаются в полностью ионизированном состоянии в просвете ЖКТ (гликопирролат), пассивная абсорбция ничтожно мала.

Даже после абсорбции из желудочно-кишечного тракта препарат может не достигнуть системного кровообращения. Препарат может подвергаться метаболизму в слизистой кишечника (допамин) или в печени при первом прохождении через систему воротной вены (пропранолол). Данная проблема может быть преодолена,

если препарат назначить таким способом, который исключает поступление препарата в систему портальной циркуляции, например, сублингвально или, в некоторых случаях, ректально. Относительное количество, в котором препарат поступает в системный кровоток при данном пути введения, называется биодоступностью (рисунок 4).

Поступление препарата в системный кровоток после внутримышечного или подкожного введения зависит в основном от локального кровотока в месте инъекции, нежели от состояния ионизации или жирорастворимости препарата. Трансдермальный путь может быть использован для препаратов с высокой растворимостью в липидах (нитроглицерин, фентанил), медленная абсорбция которых через кожу в конечном итоге обеспечивает стабильную концентрацию в крови.

Механизм поступления в системную циркуляцию ингаляционных препаратов фундаментально отличается. Ингаляционные анестетики проникают в кровь через альвеолярную мембрану по градиенту парциального давления. Это приводит к экспоненциальному вымыванию препарата из альвеолярного воздуха до тех пор, пока не будет достигнуто устойчивое состояние равновесия (т. е. парциальное давление препарата в крови сравнивается с таковым во вдыхаемом и выдыхаемом газе). По достижении такого равновесного состояния дальнейшее поступление препарата прекращается.

Для обеспечения клинической эффективности ингаляционный анестетик должен поступать в количестве и со скоростью, обеспечивающими создание адекватного парциального давления в тканях. Наиболее быстро эта задача может быть выполнена при соблюдении следующих условий:

- Высокая фракционная концентрация ингаляционного препарата.
- Большой объем минутной вентиляции.
- Низкий разделительный коэффициент на границе «кровь–газ».

Более быстрое начало действия, обусловленное низким коэффициентом кровь–газ, отражает ситуацию, при которой для создания целевого парциального давления

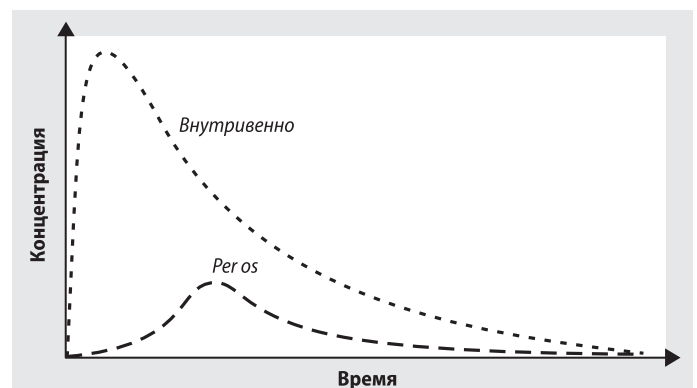


Рисунок 4. Биодоступность препарата при пероральном поступлении

Одинаковые дозы назначены внутривенно и перорально. Значение биодоступности соответствует площади под кривой концентрации

необходимо меньшее количество молекул в растворе. Низкий сердечный выброс может также несколько ускорить индукцию анестезии за счет снижения кровотока в тканях, не обладающих богатой сосудистой сетью («централизация кровотока»), при этом для достижения эффекта требуется меньшее количество препарата.

Парциальное давление препарата в альвеолярном воздухе (в конце выдоха) надежно отражает парциальное давление в артериальной крови и, в свою очередь, парциальное давление препарата в ткани мозга. Таким образом, непрерывный мониторинг парциального давления анестетика в альвеолярном газе позволяет косвенно определить доставку препарата к месту действия.

Распределение

После внутривенного введения препарата его пиковая концентрация в крови будет определяться дозой, скоростью введения и сердечным выбросом. При высоком сердечном выбросе эффективный объем крови, в котором происходит начальное разведение препарата, больше, что приводит к относительному снижению пиковой концентрации. Вместе с тем высокий сердечный выброс обеспечивает быстрое поступление препарата в ткани с богатым кровоснабжением (включая головной мозг), при этом для препаратов с высокой растворимостью в жирах быстро достигается равновесное состояние и ускоряется начало действия. Этот феномен в большей мере объясняется высоким кровоснабжением органов-мишеней, нежели высокой жирорастворимостью препарата.

Напротив, снижение сердечного выброса приводит к повышению начальной пиковой концентрации, вследствие того, что препарат во время введения смешивается с меньшим объемом крови. Наряду с этим необходимо больше времени для того, чтобы препарат достиг места своего действия. Это объясняет, почему для индукции анестезии у пожилых пациентов и при шоке требуются меньшие дозы препаратов, хотя эффект от введения развивается медленнее. В то же время у молодых пациентов могут быть необходимы намного более высокие дозы, тогда как эффект будет развиваться быстрее.

Помимо органов-мишеней (в случае анестетиков — головной мозг. — *Прим. редактора*), другие ткани также могут обладать высоким сродством к препарату. Эти компартменты способны лишь медленно накапливать препарат, так как через них проходит лишь сравнительно небольшая часть от объема сердечного выброса. Однако концентрация препарата в крови после прохождения таких тканей снижается и становится ниже концентрации в ткани головного мозга, вследствие чего препарат покидает мозг и перераспределяется. Такое перераспределение считается закономерной фазой, объясняющей быстрое окончание эффекта жирорастворимых препаратов, таких как пропофол или тиопентал, после болюсного введения. По мере того, как ткани с относительно бедным кровоснабжением накапливают все большее количество препарата, разница концентраций между компартментами сглаживается и перераспределение экспоненциально замедляется. Накопление

препарата в организме также будет уменьшать скорость перераспределения повторных доз препарата, в связи с чем они должны быть скорректированы.

Для ингаляционных агентов фармакокинетическая модель распределения имеет схожий вид, однако, поскольку скорость поступления препарата в кровь ниже, различные компартменты будут заполняться препаратом одновременно, хотя и с разной скоростью, что зависит от их кровоснабжения. Быстрой нагрузочной дозы для какого-либо отдельно взятого компартмента не существует, а потому перераспределение между компартментами носит минимальный характер. По мере продолжающегося поступления препарата компартменты с бедным и средним кровоснабжением тканей прогрессивно насыщаются, что замедляет последующее пробуждение, особенно в случае препаратов с высокой растворимостью в жирах.¹ Однако независимо от времени введения парциальное давление препарата в любой из тканей никогда не может превышать среднее парциальное давление, под которым препарат поступал в организм.

Элиминация

Хотя прекращение начального эффекта препарата может происходить вследствие перераспределения, полное восстановление зависит от конечного удаления препарата из организма. Элиминация может происходить посредством экскреции, метаболизма или комбинации обоих способов. Препараты с высокой молекулярной массой нередко экскретируются с желчью, но большинство будут выводиться почками. Чтобы быть выведенными почками, жирорастворимые препараты должны быть предварительно преобразованы в поляризованную водорастворимую форму. Большая часть таких метаболических процессов происходит в печени и могут быть условно разделены на реакции 1-й и 2-й фазы. Реакции первой фазы включают окисление, восстановление и гидролиз, тогда как в результате реакций второй фазы метаболиты конъюгируют с сульфатами, глюкуронидами и прочими кислотными остатками.

Для большинства препаратов элиминация протекает с экспоненциальным снижением скорости. Скорость элиминации будет пропорциональна плазменной концентрации, поскольку в итоге градиент концентрации препарата станет равным нулю. Такая система (при которой за единицу времени удаляется какая-либо постоянная часть, доля вещества, нежели его фиксированное количество) известна под названием «кинетика первого порядка».

В некоторых случаях элиминация зависит от действия ферментов или переносчиков, которые становятся полностью насыщенными препаратом. Как только достигается соответствующая плазменная концентрация, скорость элиминации становится постоянной и ограничена определенным максимальным количеством препарата, которое доступно для удаления за единицу времени. В подобных ситуациях говорят о кинетике нулевого порядка, которая может сопровождаться созданием угрожающе высоких концентраций препаратов в

организме при их длительном, неконтролируемом приеме. В частности, такой тип элиминации характерен при накоплении высоких концентраций аспирина, этанола, фенитоина или тиопентала.

Ингаляционные агенты (за исключением галотана) подвергаются минимальному метаболизму — их элиминация происходит по механизму, обратному поступлению. Выведение будет зависеть от вентиляции, однако скорость восстановления сознания в большей степени определяется насыщением тканей препаратом.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Достижение стабильного состояния

Если препарат вводится в виде постоянной инфузии, в итоге достигается стабильное состояние (т. е. в пределах всего объема распределения V_{dSS} наблюдается стабильная концентрация, а скорость элиминации равняется скорости введения препарата). Для достижения данного состояния требуется время, равное 4–5 периодам полувыведения.

Целевая концентрация может быть достигнута значительно быстрее при введении начальной нагрузочной дозы с последующим введением препарата с экспоненциально снижающейся скоростью, по мере перераспределения препарата в организме.

Компьютеризированные системы для инфузии препаратов, контролируемой по целевой концентрации (TCI), автоматически вводят препарат описанным способом² с учетом возраста, веса пациента и необходимой целевой концентрации. В качестве альтернативы для достижения близкого эффекта может применяться ступенчатая схема инфузии, реализуемая вручную.³

Контекстно-зависимый период полувыведения

Период полувыведения соответствует снижению плазменной концентрации по сравнению с концентрацией стабильного состояния после распределения в V_{dSS} . Данный показатель обеспечивает полезную информацию, необходимую для определения интервалов между введениями препарата при необходимости длительного поддержания его концентрации. Однако в анестезиологической практике лишь небольшое количество препаратов назначаются достаточно длительно для достижения стабильного состояния. В этих условиях контекстно-зависимый период полувыведения (*context-sensitive half-time, CST*) является более удобным показателем⁴, описывающим период полувыведения препарата из плазмы после его введения на протяжении определенного периода времени (рисунок 5).

В случае с препаратами, для которых перераспределение является основным механизмом снижения концентрации после кратковременной инфузии или болюсного введения (например, фентанил), контекстно-зависимый период полувыведения будет изначально коротким. По мере продолжения инфузии значимость перераспределения становится все меньше и CST будет увеличиваться до тех пор, пока не станет равным периоду полувыведения. Для препаратов с низким объемом

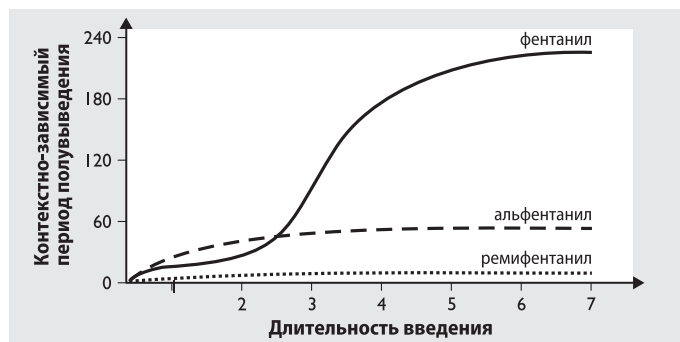


Рисунок 5. Контекстно-зависимые периоды полувыведения (полураспределения) фентанила, альфентанила и ремифентанила

распределения, таких, например, как ремифентанил, перераспределение весьма ограничено, в результате чего CST весьма незначительно меняется даже при продолжительной инфузии.

Предсказуемость

Установленные фармакокинетические и фармакодинамические данные являются усредненными величинами, полученными в популяционных исследованиях. Стандартизованное дозирование внутривенных анестетиков, основанное на представленных в этом обзоре и даже более сложных режимах введения, неизбежно сопровождается значительными вариациями ответа у разных пациентов. Вариабельность реакции касается как показателей концентрации на границе кровь–мозг (фармакокинетические показатели), так и выраженности (силы) эффекта препарата (фармакодинамика).⁵

Напротив, для ингаляционных анестетиков при сохранении некоторой фармакодинамической вариабельности фармакокинетические показатели куда более предсказуемы вследствие физических свойств растворов газа/пара в жидкости. Действительно, в равновесном состоянии парциальное давление ингаляционных анестетиков в крови (и, соответственно, других тканях) абсолютно точно соответствует парциальному давлению ингаляционного анестетика во вдыхаемой смеси. Более того, парциальное давление ингаляционного агента в конце выдоха может измеряться в режиме реального времени, отражая значение очень близкое к парциальному давлению анестетика в артериальной крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eger E. II, Saidman L.J. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1020–1033.
2. Gray J.M., Kenny G.N. Development of the technology for 'Diprifuor' TCI systems. *Anaesthesia* 1998; **53** (Suppl. 1): 22–27.
3. Roberts F.L., Dixon J., Lewis G.T., Tackley R.M., Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; **43** (Suppl.): 14–17.
4. Hughes M.A., Glass P.S., Jacobs J.R. Context-sensitive half-time in multi-compartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; **76**: 334–341.
5. Hoymork S.C., Raeder J., Grimsbo B., Steen P.A. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 773–780.

Фармакодинамика и физиология рецепторов

Джеймс Ноблет

E-mail: james.noblet@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Фармакодинамика описывает процессы, за счет которых препарат, поступающий в организм, реализует свой эффект. Для понимания этого нам необходимо углубиться на молекулярный уровень и создать модели для дальнейшего осмысления. Фундаментальный принцип, лежащий в основе действия препаратов, заключается в том, что для того, чтобы вызвать эффект, препарат должен вступить во взаимодействие со своей мишенью.

МИШЕНИ

Мишени представляют собой эндогенные макромолекулы, играющие определенную роль в регулировании нормальных физиологических процессов. Сам термин «мишень» по сути своей является собирательным и обозначает место (локализацию), на котором отдельно взятый препарат реализует свой эффект. Все мишени могут быть разделены на четыре обобщенных вида в зависимости от функции, выполняемой ими в нормальных условиях:

1. **Рецепторы**, например адренергические рецепторы, являющиеся точкой приложения действия адреналина.
2. **Ионные каналы** например потенциалозависимые натриевые каналы, на которые действует лидокаин.
3. **Ферменты**, например ацетилхолинэстераза — мишень для неостигмина.
4. **Молекулы-переносчики**, например переносчик, обеспечивающий обратный захват норадреналина, на который воздействуют трициклические антидепрессанты.

На данном этапе обсуждения использование в качестве заменителя понятия «мишень» термина «рецептор» может вызвать некоторое замешательство. Понятие «рецептор» используется на правах общего понятия и обозначает участок молекулы, который непосредственно взаимодействует с препаратом (обозначенный здесь как «мишень»), или более узко — как структура, связанная с клеточной мембраной и вовлеченная в процесс трансдукции

эндогенных сигналов (один из подтипов данной мишени). Последнее определение используется в представленном вашему вниманию обзоре. Ниже мы описываем общие принципы, которые могут быть применимы к взаимодействию на уровне препарат–мишень, перед тем как перейти к детальному описанию их специфических взаимодействий.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТ–МИШЕНЬ

Этот процесс подразумевает достижение препаратом своей мишени, или, говоря точнее, небольшой ее части. Атомарное строение препарата должно позволять ему связываться с мишенью по аналогии с ключом (препарат), подходящим к определенному замку (мишень). Необходимость пространственной симметрии объясняет, почему различные изомеры одного препарата вызывают разные эффекты — неправильно подобранный ключ не откроет замок. Термин «связывание» описывает состояние, в котором препарат и мишень соединились вместе и уже не представляют два различных объекта. Точное описание этого «нового» вещества не так уж важно, за исключением возможности потенциальной обратимости данного состояния, то есть возвращения препарата и мишени к независимому существованию.

Процесс связывания определенным образом приводит к изменению поведения молекулы-мишени, за счет чего возникает эффект препарата. Для успешного применения в клинических условиях препарат должен продемонстрировать специфичность в отношении взаимодействия с определенной мишенью. Стоит отметить, что некоторые препараты могут взаимодействовать с мишенями, не относящимися к какой-либо из приведенных четырех категорий, без создания клинического эффекта. Кроме того, существуют препараты, мишени которых еще предстоит открыть. Можно принять, что подобным образом действует большинство препаратов, хотя эффекты некоторых из них обусловлены исключительно физико-химическими процессами.

Содержание

- Фармакодинамика описывает эффекты препарата на организм.
- Препарат воздействует на «мишень» посредством связывания.
- Соотношение между количеством связанных и несвязанных мишеней (сродство, или аффинитет) помогает оценить эффект препарата.
- Рецепторы — специализированные типы мишеней, вовлеченные в процесс передачи сигналов в организме (сигналинг).
- При вступлении в связь с препаратом рецепторы могут быть активированы, частично активированы или инактивированы (эффективность).
- Логарифмическая зависимость произведенного препаратом ответа от его дозы позволяет построить кривые, форма которых будет зависеть от аффинитета препарата, его эффективности и присутствия прочих активных веществ.

James Noblet

Anaesthetic Registrar,
The Royal National
Orthopaedic Hospital
Stanmore, Middlesex
HA7 4LP, UK

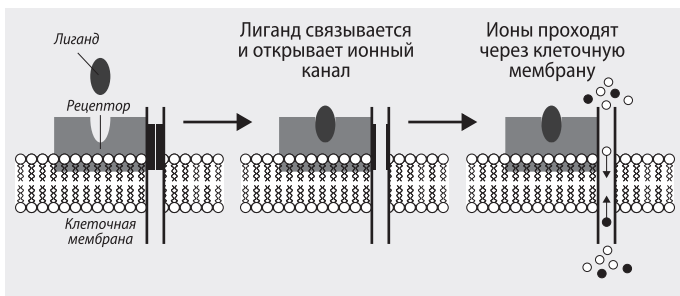


Рисунок 1. Лиганд-зависимый ионный канал

КИНЕТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТ–МИШЕНЬ

В отношении обратимого взаимодействия препарат–мишень правомочно следующее уравнение равновесия:

Препарат (D) + Мишень (R) \leftrightarrow Препарат-Мишень (DR)



Этот «первый принцип» позволяет выполнять дальнейшие преобразования и получать ряд математических выводов, описывающих концепцию фармакокинетики.

Состояние равновесия описывается константой равновесия K_D (также известной как константа диссоциации), которая является отношением количества независимых молекул препарата и мишени к количеству ассоциированных форм (комплекс препарат–мишень):

$$K_D = [D] \times [R] / [DR].$$

Константа сродства (аффинитета) препарата описывает, насколько легко он будет связываться со своей мишенью. Эта величина обратно пропорциональна константе равновесия ($= 1/K_D$).

РЕЦЕПТОРЫ

В теле человека содержится множество путей для связи внутри отдельных органов и систем и между ними. Говоря упрощенно, сигналы посылаются из одного места и принимаются в другом, что обеспечивает поддержание гомеостаза, определяющего, какие изменения необходимы в данный момент времени.

Рецепторы вовлечены в процесс получения и дальнейшей обработки (трандукция) эндогенных сигналов, а потому являются одной из главных мишеней для препаратов. При воздействии на него рецептор может либо создавать сигнал, отсутствующий до этого, либо блокировать передачу присутствующих до этого сигналов.

В целом все рецепторы являются белками и локализованы на клеточных мембранах. Рецепторы селективно взаимодействуют с молекулой (лигандом), поступающей из внеклеточного пространства путем ее связывания со специфическим своим участком. При связывании лиганда естественного происхождения со специфическим рецептором происходит передача заданного сигнала. Один лиганд может связываться с рядом рецепторов различного типа, проявляя при этом различные эффекты. Выделяют четыре типа рецепторов, отличающихся в зависимости от их нормального режима действия.

Лиганд-зависимые ионные каналы (рисунок 1)

Данные каналы подвергаются конформационным изменениям после того, как лиганд связывается со

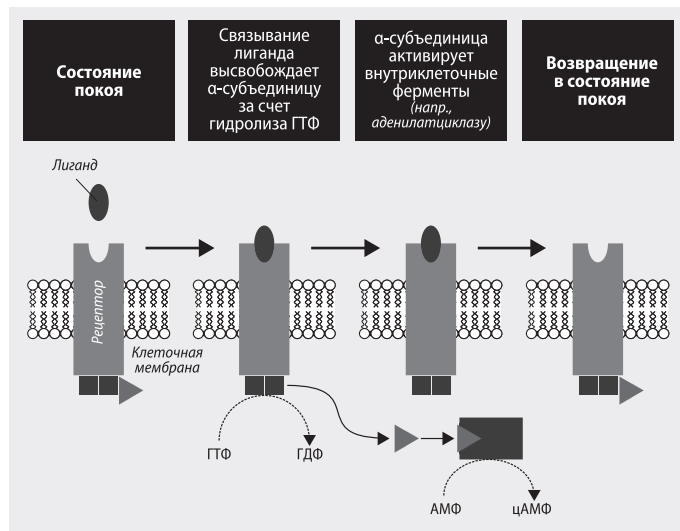


Рисунок 2. G-протеин-связанный рецептор

специфическим распознающим участком, расположенным на внеклеточной (наружной) части рецептора. Это приводит к открытию поры в мембране клетки, через которую может пройти ион — какой именно, будет зависеть от типа рецептора. Направление ионного тока будет определяться градиентом концентраций.

Для примера рассмотрим никотиновые ацетилхолиновые рецепторы нейромышечного соединения. Связывание двух молекул ацетилхолина открывает неспецифичный катионный канал, который позволяет ионам натрия проникать внутрь клетки по значимому градиенту концентраций.

G-протеин-связанные рецепторы (рисунок 2)

Данные рецепторы состоят из множества ассоциированных субъединиц, располагающихся в клеточной мембране. Как и в первом случае, активация рецептора начинается со связывания лиганда со специальным участком, находящимся снаружи клетки. Это приводит к изменению взаиморасположения составляющих частей рецептора, что, в свою очередь, ведет к нарушению активности специфического внутриклеточного фермента (аденилатциклазы или фосфолипазы-С). Неотъемлемой составляющей этого процесса является замещение гуаниндифосфата (ГДФ) рецепторного комплекса гуанинтрифосфатом (ГТФ), отсюда и появился термин «G-протеин». Изменение активности фермента отражается на концентрации его субстратов, что опосредует конечный ответ на полученный сигнал. В данном случае процесс протекает значительно медленнее и основан на привлечении вторичных переносчиков (мессенджеров), локализованных внутриклеточно. Таким образом, разворачивающийся биологический каскад позволяет усилить внешний сигнал до необходимой величины.

Рецепторы тирозинкиназы

Эти рецепторы опосредуют эффект инсулина и различных факторов роста. Связывание внеклеточного лиганда активирует внутриклеточную тирозинкиназу, которая фосфорилирует различные белки-мишени.

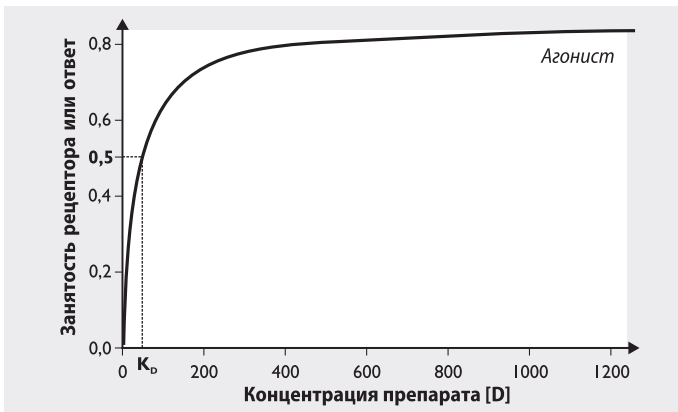


Рисунок 3. Кривая дозозависимого ответа на взаимодействие агониста и рецептора

Внутриклеточные рецепторы

Липофильные лиганды, способные проникать через мембрану клеток, активируют рецепторы, расположенные внутри ядра клетки, что изменяет транскрипцию ДНК. Примером этого типа являются стероидные рецепторы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА УРОВНЕ ПРЕПАРАТ–РЕЦЕПТОР И ФОРМИРОВАНИЕ ОТВЕТА

В данном разделе описаны примеры специфических взаимодействий препаратов и рецепторов. Чтобы вызвать определенный эффект, происходит связывание препарата с рецептором, что приводит к последующему эффекту, а именно — к конформационным изменениям рецептора. Суммарный эффект, который может вызвать препарат, будет зависеть от количества свободных рецепторов, которые могут быть заняты (связаны) препаратом. При условии, что все рецепторы оказываются занятыми, препарат оказывает максимально возможный эффект.

Доля (фракция) занятых рецепторов (f) может быть описана математически, используя принципы кинетики системы препарат–мишень, разделив все рецепторы на занятые и нет:

$$\text{Общее количество рецепторов (Rt)} = \text{свободные рецепторы (R)} + \text{комплексы «препарат–рецептор» (DR)}.$$

Это выражение может быть преобразовано следующим образом:

$$f = [D] / K_D + [D].$$

Рисунок 3 демонстрирует это отношение графически. При нарастании концентрации препарата доля занятых рецепторов увеличивается и может достигать 1 (100%). Этот случай может быть описан прямоугольной гиперболой. Поскольку ответ прямо пропорционален доле занятых рецепторов, ось ординат может быть обозначена как ответ, что дает нам кривую «доза–ответ». Когда занята ровно половина рецепторов, концентрация препарата равна константе диссоциации.

Еще одной важной концепцией является внутренняя активность — способность препарата вызывать ответ после его связывания с рецептором. Это также

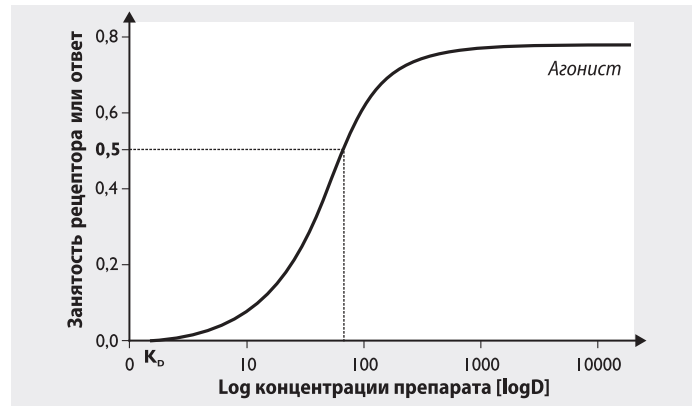


Рисунок 4. Логарифмическая кривая доза—ответ. Изменение оси абсцисс логарифмической шкалой трансформирует прямоугольную гиперболу, представленную на рисунке 3, в более понятную и простую сигмовидную кривую, с практически линейной средней секцией

описывается термином «эффективность» и представляет собой величину эффекта, который может произвести препарат в границах от 0 (нет эффекта) до 1 (максимальный возможный эффект при взаимодействии с данным рецептором). Препарат, демонстрирующий максимальный эффект при связывании с рецептором, является агонистом («ключ, открывающий замок»). Препарат, не демонстрирующий активности при связывании, но предотвращающий активацию рецептора от каких-либо воздействий, является антагонистом («ключ, блокирующий замок»). Любой препарат, вызывающий эффект, сила которого не максимальна для комплекса препарата и данного рецептора, называется «частичный агонист».

Таким образом, ответ на препарат будет определяться пропорцией (долей) занятых рецепторов, а если связывание произошло, и эффективностью препарата.

Кривые доза–эффект (рисунок 4)

Эти кривые графически представляют различные принципы, лежащих в основе механизмов взаимодействия на уровне препарат–рецептор: сродство (аффинитет), антагонизм и частичный антагонизм.

Сродство (аффинитет) (рисунок 5)

Возможно графическое определение K_D (константа диссоциации), которая равна дозе препарата, обеспечивающей занятость 50% рецепторов. Так как некоторые

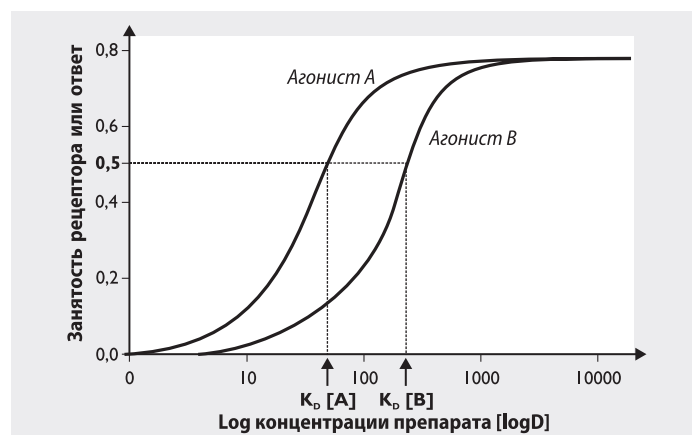


Рисунок 5. Логарифмические кривые доза—ответ препаратов с разным сродством

рецепторы могут вступать во взаимодействие более чем с одним препаратом, эти кривые могут показывать различия в аффинитете различных препаратов к рецептору. Кривая доза–эффект препарата с меньшим сродством (но равной эффективностью) смещена вправо. Две кривые идут параллельно; при одинаковом количестве препаратов большее количество рецепторов будет занято препаратом А, а не препаратом Б, поскольку А обладает большим сродством к данному рецептору. Одинаковый уровень занятости (а, следовательно, и ответа) может быть получен с помощью препарата Б, однако для этого требуется большее его количество.

Конкурентный антагонизм

Сходная ситуация может возникнуть при конкуренции за место связывания на рецепторе между агонистом и антагонистом. Для активации рецептора агонист должен связаться с ним как обычно, однако ему предстоит конкурировать с антагонистом. Единственный эффект антагониста — блокирование агониста, при этом для того, чтобы вызвать обычный ответ в присутствии антагониста, количество агониста должно быть увеличено. На рисунке 6 показано, что обычная логарифмическая кривая доза–эффект для агониста смещается вправо при добавлении фиксированной дозы конкурентного антагониста.

Неконкурентный антагонизм

Этот процесс наблюдается, когда агонист и антагонист воздействуют на различные области (активные центры) одного рецептора и, связываясь, определенным образом меняют его свойства. Сродство, которое агонист проявляет к собственному месту связывания на рецепторе, остается таким же, но эффект препарата может оказаться сниженным. Агонист в этом случае не конкурирует с антагонистом, в связи с чем поступление дополнительных количеств агониста не позволит полностью преодолеть эффект антагониста. На рисунке 7 показано, что в присутствии фиксированной дозы неконкурентного антагониста изгиб кривой уплощается, но ее положение (K_D) остается неизменным.

Необратимый конкурентный антагонизм

До этого момента речь шла об обратимом взаимодействии препарата и рецептора, но что случается в

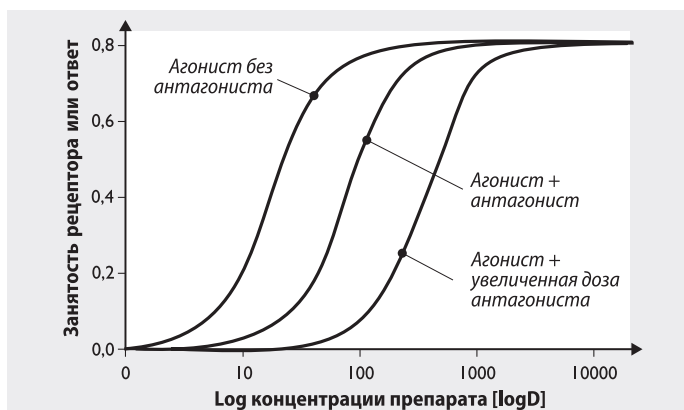


Рисунок 6. Логарифмические кривые доза–ответ при конкурентном антагонизме

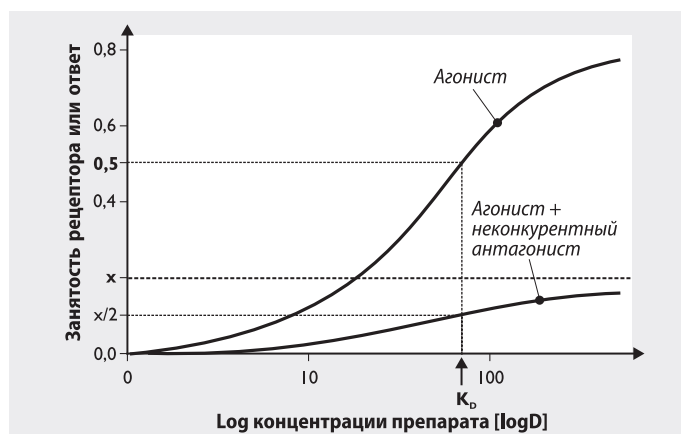


Рисунок 7. Логарифмические кривые доза–ответ при неконкурентном антагонизме

ситуации необратимого связывания? Данное взаимодействие имеет место при формировании ковалентных связей, отличающихся особой прочностью — разорвать их очень трудно.

По мере повышения концентрации антагониста все большее количество рецепторов подвергается необратимому блокированию. Это приводит к тому, что остается очень мало свободных рецепторов, с которыми может работать агонист, что вызывает перманентное снижение его максимального эффекта. Независимо от дозы агонист не может разорвать связь между антагонистом и рецептором. Сродство агониста к рецепторам, оставшимся незанятыми, не изменяется. Данная ситуация показана на рисунке 8 — снижение кривой указывает на уменьшение силы эффекта, тогда как K_D остается постоянной.

Частичные (парциальные) агонисты

Как уже говорилось, при обратимом связывании частичных агонистов с рецептором эффект, вызванный ими, не достигает максимально возможного. Различные препараты могут активировать один и тот же рецептор, но с разной эффективностью. Рисунок 9 демонстрирует кривые, характерные для агониста и частичного агониста. Частичный агонист никогда не сможет вызвать максимальный ответ, таким образом, конечная часть кривой будет всегда лежать ниже, чем соответствующая

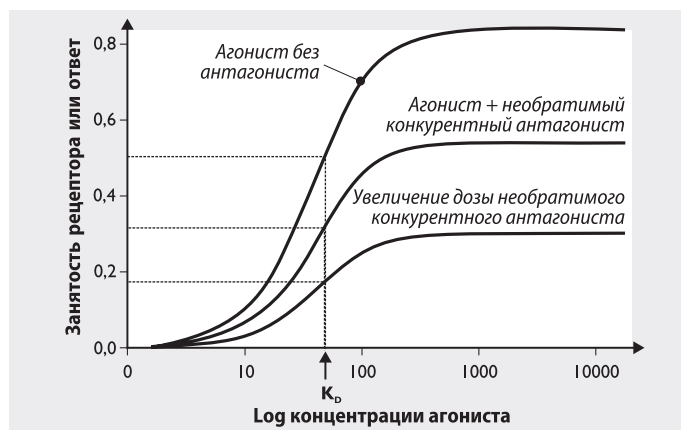


Рисунок 8. Логарифмические кривые доза–эффект при необратимом конкурентном антагонизме

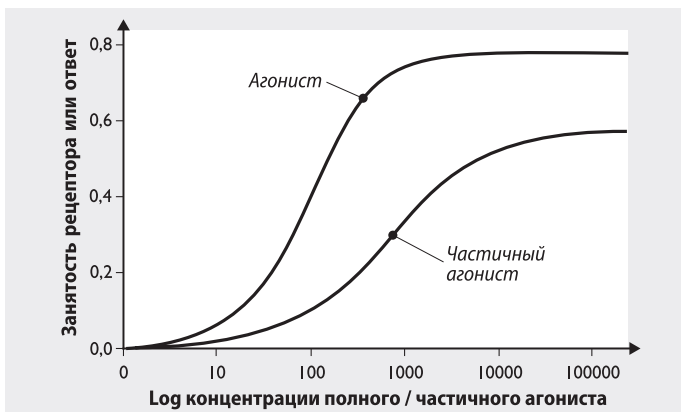


Рисунок 9. Логарифмические кривые доза-ответ для полного и частичного агонистов

часть кривой для агониста. Два препарата могут иметь одинаковое сродство к их общему рецептору, но, как правило, препарат с более низкой эффективностью также проявляет и более низкое сродство к рецептору.

При смешивании частичный агонист и агонист будут конкурировать за одно место связывания, при этом общий эффект будет зависеть от того, препарат какого типа свяжется с рецептором в большей мере. Рисунок 10 иллюстрирует эту ситуацию путем сопоставления кривой доза-ответ для частичного агониста и кривыми для «полного» агониста, взятого в четырех различных, но при этом остающихся постоянными концентрациях. Чем большее количество частичного агониста присутствует, тем большее количество рецепторов он занимает. Это продолжается до тех пор, пока видимый сниженный ответ не станет в чистом виде обусловлен только

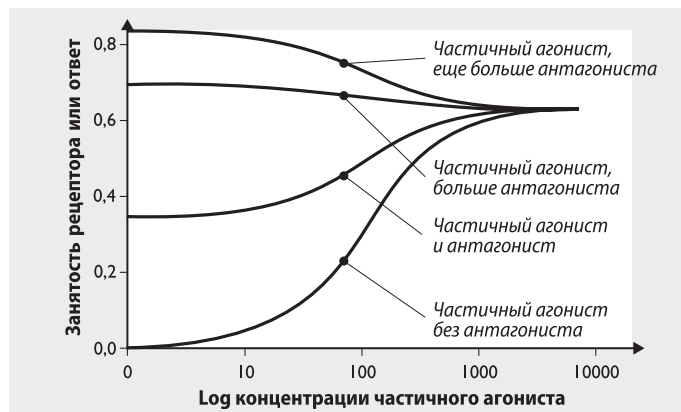


Рисунок 10. Логарифмическая кривая доза-ответ для комбинации частичного агониста и агониста

воздействием частичного агониста. Если изначально эффект определялся присутствием агониста, то дальнейший ответ может быть снижен при добавлении частичного агониста, поскольку он конкурирует за места связывания с агонистом и способен частично его вытеснить из связи с рецептором.

ВЫВОДЫ

Представленная классическая теория является лишь основой для понимания взаимоотношений между процессом связывания лиганда с мишенью и результирующим эффектом. Вместе с тем существует множество ситуаций, когда данная модель не работает, тогда как некоторые из ее аспектов поддерживаются не столь единодушно. Представленная картина далека от полноты и должна расцениваться лишь как введение в физиологические принципы рецепторных реакций.

Фармакология вегетативной нервной системы

Оливер Прэтт, Карл Гвиннатт*

* E-mail: carl.gwinnutt@srht.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

В представленной ранее статье, описывающей анатомию и физиологию автономной нервной системы, мы показали следующее:

- Рефлексы вегетативной нервной системы (ВНС) являются инструментом, контролирующим большинство систем организма.
- Аfferентная часть рефлекторной дуги может исходить из ВНС или центральной нервной системы (ЦНС). Эfferентная часть дуги имеет симпатическую и парасимпатическую части, имеющие функциональные и структурные различия.
- Наблюдаемый физиологический эффект будет зависеть от вида высвобождаемого нейротрансмиттера и типа взаимодействующего с ним рецептора.
- В условиях покоя между симпатической и парасимпатической активностью существует определенное равновесие. Лекарства, которые стимулируют или ингибируют активность одного из отделов ВНС, изменяют этот баланс.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Для описания влияния лекарственных препаратов на автономную нервную систему используется определенная терминология.

Симпатомиметики — вещества, оказывающие действие, схожее с эффектами постганглионарных волокон симпатической нервной системы. По действию они напоминают адреналин, в связи с чем эти препараты также называют адренергическими препаратами или симпатическими агонистами.

Симпатолитики — вещества, подавляющие эффекты постганглионарных волокон симпатической нервной системы. Они также носят название «антиадренергические препараты» или «симпатические антагонисты». Обе группы имеют дальнейшее деление в зависимости от воздействия на α - или β -рецепторы.

Парасимпатомиметики — агонисты постсинаптических мускариновых рецепторов. Их эффекты напоминают таковые ацетилхолина, в связи с чем эти вещества также упоминаются как холинергические препараты.

Парасимпатолитики — вещества, подавляющие влияние парасимпатической нервной системы на мускариновые рецепторы посредством блокады эффектов ацетилхолина. Они также носят название «антихолинергические препараты» или «ваголитики».

Автономные эффекты лекарственных веществ могут быть преднамеренными, к примеру, симпатомиметический эффект добутамина, или же побочными, или вторичными, например, парасимпатомиметический эффект вследствие повторного введения сукцинилхолина.

Мы рассмотрим основные группы лекарственных веществ, влияющих на ВНС, а также «специальные случаи», затрагивающие препараты, часто используемые в анестезиологии.

ФАРМАКОЛОГИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

При обсуждении физиологических аспектов (с. 48) мы убедились, что большинство эффектов симпатической нервной системы опосредованы катехоламинами (главным образом норадреналином), воздействующими на α - и β -адренорецепторы. Все адренорецепторы схожи по структуре и принадлежат к семейству G-протеин-связанных рецепторов.

- **α_1 -рецепторы** активируют фосфолипазу C и реализуют свои эффекты за счет высвобождения внутриклеточного кальция.
- **α_2 -рецепторы** ингибируют аденилатциклазу, подавляя образование цАМФ.
- **β_1 - и β_2 -рецепторы** стимулируют аденилатциклазу, повышая образование цАМФ.

Ключевые эффекты данных рецепторов суммированы в таблице 1. В анестезиологической практике часто встречаются препараты, действующие как агонисты или антагонисты одновременно на оба типа адренорецепторов. Наиболее важные из них описаны ниже.

СИМПАТОМИМЕТИКИ

Эти препараты могут быть объединены в несколько групп по нескольким признакам, однако наиболее простой, вероятно, является

Содержание

Активность симпатической и парасимпатической нервной систем находится в состоянии равновесия. Ряд заболеваний и хирургические вмешательства могут нарушать этот баланс, приводя к нарушению работы органов и систем организма. Тогда как лекарственные препараты могут способствовать нарушению вегетативной регуляции, они же могут нормализовать ее. Вещества, воздействующие на вегетативную нервную систему, могут быть агонистами или антагонистами в отношении одного или нескольких рецепторов, что определяет их клинические эффекты. Некоторые препараты несколько различаются по механизму своего действия (например, ингибиторы холинэстеразы или фосфодиэстеразы), но все же оказывают значительное воздействие на состояние автономной нервной системы.

Oliver Pratt
Specialist Registrar,
Department of
Anaesthesia
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK
Carl Gwinnutt
Consultant,
Department of
Anaesthesia
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK

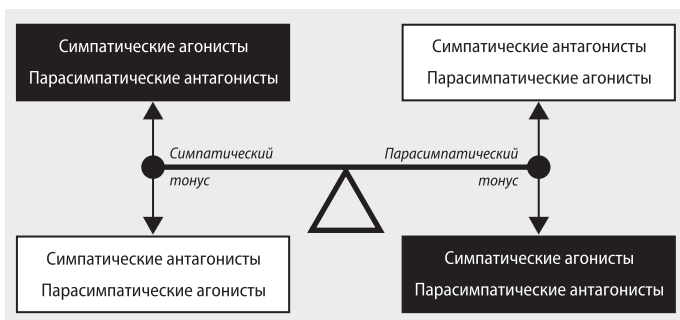


Рисунок 1. Влияние основных групп препаратов, активных в отношении вегетативной нервной системы, на «вегетативный баланс»

классификация их по воздействию на адренорецепторы. Симпатомиметики оказывают либо прямое действие, стимулируя α - и/или β -рецепторы, или опосредованное (непрямое) — стимулируя высвобождение норадреналина на пресинаптическом уровне. Еще один класс препаратов — ингибиторы фосфодиэстеразы — реализуют свое действие на постсинаптическом уровне.

Агонисты α_1 -рецепторов

Эфедрин

- Этот симпатомиметик оказывает опосредованное (непрямое) действие на пресинаптические нервные окончания, высвобождая норадреналин, что влечет за собой вазоконстрикцию, опосредованную α -рецепторами.
- Эфедрин также обладает прямым β -агонистическим воздействием, за счет чего он повышает частоту сердечных сокращений, сердечный выброс и артериальное давление.
- Эффекты эфедрина длятся 10–15 минут. При повторном введении наблюдается постепенное угасание эффектов (тахифилаксия).
- Эфедрин часто используется для купирования гипотензии, возникающей при спинальной анестезии.

Фенилэфрин (мезатон)

- Оказывает прямое α_1 -агонистическое воздействие, вызывая вазоконстрикцию, повышая артериальное давление, а также коронарное и церебральное перфузионные давления.
- Частота сердечных сокращений обычно снижается (рефлекторная брадикардия). Церебральный и коронарный кровоток изменяются минимально.
- Применяется для устранения гипотензии, возникающей при спинальной или эпидуральной анестезии, а также локально — для создания вазоконстрикции перед офтальмологическими и ЛОР-операциями.
- Имеются сообщения, что при локальном использовании мезатона в высоких дозах могут развиваться

Таблица 1. Ключевые эффекты симпатических рецепторов

α_1-рецепторы	Вазоконстрикция, релаксация гладкой мускулатуры кишечника, усиление саливации, гликогенолиз в печени, сокращение сфинктеров кишечника и матки
α_2-рецепторы	Вазодилатация (центральный эффект), вазоконстрикция (периферический эффект), релаксация гладкой мускулатуры кишечника
β_1-рецепторы	Положительный инотропный и хронотропный эффекты
β_2-рецепторы	Дилатация сосудов скелетных мышц, кишечника и почек, бронходилатация, миодриаз, гликогенолиз

опасные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, включая остановку сердца.

Метараминол

- Является преимущественным непосредственным α -агонистом, вызывает периферическую вазоконстрикцию. Также обладает непрямым симпатомиметическим действием, обусловленным высвобождением норадреналина и адреналина.
- При использовании для устранения гипотензии нередко наблюдается брадикардия, обусловленная барорефлекторной реакцией.

Амфетамин

- Вызывает стимуляцию ЦНС за счет высвобождения нейротрансмиттеров и подавления их обратного захвата. Также оказывает не прямое симпатомиметическое действие на периферическом уровне, что объясняет резкие подъемы артериального давления.
- В настоящий момент практически не используется, однако производные амфетаминов используются как нелегальные психостимуляторы (экстази).

Агонисты α_2 -рецепторов

Альфа₂-рецепторы располагаются на пресинаптических мембранах адренергических синапсов и широко распространены во всем организме, включая ЦНС. Они могут быть разделены на три подтипа: α_{2A} (седация, анальгезия и симпатолитическое действие), α_{2B} (вазоконстрикция) и α_{2C} (эффекты в ЦНС). Формально являясь агонистами, эти препараты обладают в большей степени симпатолитической активностью. В данный раздел они включены на основе своей стимулирующей активности в отношении адренорецепторов.

Клофелин (клонидин)

- Мощный α_2 -агонист, взаимодействующий с рецепторами в спинном мозге. При введении *per os* или внутривенно клофелин вызывает дозозависимую седацию, снижает индукционную дозу анестетиков, минимальную альвеолярную концентрацию летучих анестетиков и обеспечивает определенный уровень анальгезии. Повышает гемодинамическую стабильность во время анестезии и может снижать риск летального исхода, связанного с кардиальной патологией, у пациентов высокого риска.
- Подавляет озноб и потребление кислорода во время пробуждения.
- При эпидуральном введении клофелин повышает качество и продолжительность блока и обеспечивает определенную степень послеоперационной анальгезии. Данный путь введения препарата заслужил особую популярность при выполнении каудального эпидурального блока в педиатрической практике. При совместном использовании с местными

Таблица 2. Наиболее часто используемые симпатомиметические препараты: пути введения и дозы

Препарат	Путь введения	Доза (для среднего взрослого)	
		Болюс	Инфузия
α-агонисты			
Эфедрин	Внутривенно	3–6 мг	0,5–5,0 мг/мин
	Внутримышечно	10–20 мг	
	Местно	0,5% раствор	
Фенилэфрин (мезатон)	Внутривенно	0,25–0,5 мг	25–180 мкг/мин
	Внутримышечно	2–5 мг	
	Местно	0,25–1,0% р-р (назально)	
Метараминол	Внутривенно	0,25–0,5 мг	2–5 мкг/кг/мин
	Внутримышечно	2–5 мг	
Метоксамин	Внутривенно	1,0–2,0 мг	
	Внутримышечно	5–10 мг	
Клофелин	<i>Per os</i>	2–4 мкг/кг	
	Внутривенно	1–4 мкг/кг	
	Эпидурально	1–2 мкг/кг	
	Инtrateкально	1,0 мкг/кг (максимально)	
β-агонисты			
Изопреналин	Внутривенно	1–2 мкг	2–4 мкг/мин
Сальбутамол	Внутривенно	0,25 мг	3–20 мкг/мин
	Ингаляционно (небулизация)	2,5–5,0 мг	
Ритодрин	Внутривенно	10 мг	50–350 мкг/мин
	Внутримышечно	10 мг	
	Перорально		

анестетиками во время спинальной анестезии клофелин увеличивает продолжительность и улучшается качество блока, однако может усиливать гипотензивный эффект. По сравнению с интратекально вводимыми опиоидами, при использовании клофелина меньше потребность в установке мочевого катетера.

- В интенсивной терапии клофелин использовался для седации, анальгезии при проведении инвазивных процедур, а также для уменьшения симптомов отмены после продленной седации.

Дексметомидин

- Обладает большей селективностью в отношении α₂-рецепторов, чем клофелин. Многие эффекты препарата схожи с таковыми, характерными для клофелина, однако в настоящий момент опыт его клинического использования не высок.

Агонисты β-рецепторов

Основные препараты этой группы — естественные катехоламины адреналин и норадреналин.

Адреналин (эпинефрин)

- В малых дозах воздействует преимущественно на β₁- и β₂-рецепторы, в высоких — на α-рецепторы. Незаменим как «спасительный инотроп» в критических ситуациях.

Норадреналин (норэпинефрин)

- В очень малых дозах воздействует на α- и β-рецепторы, однако с увеличением дозы быстро начинают преобладать α-эффекты. Показан при вазодилатации (септический шок).

Добутамин

- Мощный β₁-агонист. Часто отмечается некоторая β₂-опосредованная вазодилатация, однако она компенсируется за счет активации α-рецепторов.

Используется при состояниях, сопровождающихся низким сердечным выбросом.

Допамин

- В малых дозах обладает агонистической активностью в отношении β₁- и допаминовых рецепторов. По мере нарастания дозы возрастает α-рецепторная активность.

Допексамин

- Мощный β₂-агонист с некоторой агонистической активностью в отношении допаминовых рецепторов. Препарат вызывает положительный инотропный эффект и периферическую/спланхническую вазодилатацию.

Изопреналин

- Первый синтетический агонист обоих β-рецепторов, стимулирующий и β₁- и β₂-подвиды. В связи с короткой продолжительностью действия обычно вводится в виде инфузии. Используется в основном для лечения брадиаритмий и в качестве бронходилататора. В настоящий момент вытеснен из числа препаратов для лечения бронхоспазма β₂-селективными симпатомиметиками, так как использование изопреналина сопровождается высоким риском аритмий.

Сальбутамол

- Преимущественный β₂-агонист, используемый для лечения астмы (внутривенно или в виде ингаляции). В высоких дозах подавляет перистальтику и вызывает мышечный тремор.
- В качестве альтернативы могут использоваться тербуталин, а также обладающие более продолжительным действием сальметерол и формотерол.

Ритодрин

- β₂-агонист, используемый для снижения тонуса матки (токолитик) с целью предотвращения

преждевременных родов. Первоначально вводится внутривенно с последующим переходом на энтеральную форму для поддержания эффекта. С этой целью также может использоваться салбутамол.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Фосфодиэстераза — фермент, разрушающий цАМФ, образующийся в результате активации β -рецепторов. Подавление фосфодиэстеразы приводит к накоплению цАМФ, что усиливает β -рецепторные эффекты симпатической нервной системы. В клетках различных тканей преобладают определенные подтипы фосфодиэстеразы, что объясняет существование ряда препаратов, селективно ингибирующих определенный тип фермента. Полное описание препаратов данной группы выходит за рамки настоящей статьи, тем не менее два наиболее распространенных препарата будут представлены ниже.

Теофиллин (аминофиллин)

- Теофиллин является производным метилксантина, который, в свою очередь, является неспецифическим ингибитором всех подтипов фосфодиэстеразы.
- Аминофиллин (эуфиллин) представляет собой комплекс теофиллина и этилендиамина, что повышает растворимость препарата и дает возможность вводить теофиллин внутривенно.
- Эти препараты используются преимущественно как бронходилататоры, хотя они также обладают слабым положительным инотропным действием, вызывают периферическую и коронарную вазодилатацию и несколько стимулируют ЦНС.
- Теофиллин обладает узким терапевтическим индексом, поэтому дозировка должна подбираться в условиях мониторинга его плазменной концентрации.

Эноксимон

- Является селективным ингибитором фосфодиэстеразы типа III. Эноксимон — мощный инотроп. Вызывает выраженную вазодилатацию.
- Данный препарат особенно эффективен у пациентов с исходно повышенным симпатическим тонусом, что наблюдается, например, при сердечной недостаточности.
- Выраженный эффект первого прохождения не позволяет эффективно использовать данный препарат при приеме *per os*. Выпускается только в виде внутривенной формы.

Среди других препаратов данной группы можно также назвать амрион и милрион.

СИМПАТОЛИТИКИ

Данные препараты блокируют либо α -, либо β -адренергические рецепторы. Симпатолитический эффект может быть также получен за счет блокады симпатических ганглиев. Единственным используемым препаратом с подобным эффектом является триметафан.

Антагонисты α -рецепторов (α -блокаторы)

Феноксibenзамин

- Неспецифический, необратимый α_1 - и α_2 -антагонист. Блокада α_2 -рецепторов вызывает повышенное

высвобождение норадреналина, при этом компенсаторная тахикардия опосредована β -рецепторами. Для подавления этого эффекта неспецифические α -блокаторы часто используются совместно с антагонистами β -адренорецепторов (см. ниже).

- Используется главным образом в виде энтеральной формы для создания гипотензии, в частности, на фоне феохромоцитомы.

Фентоламин

- Оказывает сходное с феноксibenзаминном действие на сердечно-сосудистую систему, однако блокада α -рецепторов менее продолжительна и является обратимой при введении α -агонистов.

Празозин и доксазозин

- Эти селективные α_1 -антагонисты вызывают вазодилатацию и гипотензию. Компенсаторная тахикардия при их использовании выражена в меньшей степени. Используются преимущественно как вспомогательные средства при купировании гипертензии.

Антагонисты β -рецепторов (β -блокаторы)

С момента, когда более 50 лет назад был синтезирован первый β -блокатор, создано большое количество представителей данной группы. Препараты, представленные ниже, иллюстрируют ключевые особенности и различия между препаратами этого семейства.

Пропранолол

- Неспецифический β_1 - и β_2 -антагонист. Снижает частоту сердечных сокращений, артериальное давление и сердечный выброс.
- Повышает сопротивление дыхательных путей у пациентов с астмой и ХОЗЛ, а также подавляет метаболизм глюкозы, блокируя при этом появление «тревожных симптомов» гипогликемии, опосредованных у диабетиков симпатической нервной системой. Может неблагоприятно влиять на липидный профиль.
- В настоящий момент основные области применения пропранолола включают купирование тиреотоксикоза, лечение эссенциального тремора, мигрени, а также купирование соматических проявлений стресса.

Атенолол, метопролол

- Из-за преимущественной блокады β_1 -рецепторов миокарда их часто называют «кардиоселективными». В реальности «кардиоселективные» β -блокаторы действительно имеют большее сродство к β_1 -рецепторам, но при использовании в высоких дозах они становятся менее селективными, блокируя как β_1 -, так и β_2 -рецепторы.
- Блокада β_1 -рецепторов снижает частоту сердечных сокращений, сердечный выброс, артериальное давление и за счет этого снижает потребность миокарда в кислороде.
- Кроме того, люзитропный эффект (увеличение времени диастолы) повышает коронарный кровоток, что важно при лечении гипертензии и ишемической болезни сердца.

Таблица 3. Наиболее часто используемые симпатолитические препараты: пути введения и дозы

Препарат	Путь введения	Доза (для взрослого)	
		Болюс	Инфузия
α-антагонисты			
Феноксисбензамин	Перорально	1–2 мг/кг ежедневно	
	Внутривенно		1 мг/кг (за 2 часа)
Фентоламин	Внутривенно	1–5 мг	
β-антагонисты			
Пропранолол	Перорально	40–320 мг/сут	
	Внутривенно	1 мг за 1 мин (макс. 5 мг)	
Атенолол	Перорально	25–100 мг/сут	
	Внутривенно	1 мг/мин (макс. 10 мг)	0,15 мг/кг за 20 мин
Эсмолол	Внутривенно	50 мкг	50–200 мкг/кг/мин
Лабеталол	Внутривенно	5–20 мг (макс. 200 мг)	2 мг/мин
Ганглионарные блокаторы			
Триметафан	Внутривенно	2–4 мг/мин	

ЗАПОМНИТЕ:

Результаты исследований, посвященных влиянию β-блокаторов на частоту кардиальных осложнений и риск смерти при обширных хирургических вмешательствах у пациентов группы риска, носят противоречивый характер. Начальный энтузиазм в этом направлении был подорван в связи с недавно представленными данными.¹

Окспренолол

- Относительно неспецифический антагонист, блокирующий как β₁-, так и β₂-рецепторы. Также обладает частичной β₂-агонистической активностью (внутренняя симпатомиметическая активность). Считается, что данный препарат имеет определенные терапевтические преимущества. В основном используется как антигипертензивное средство.

Эсмолол

- Относительно специфический β₁-антагонист. Эсмолол расщепляется эстеразами эритроцитов и поэтому обладает очень коротким периодом полураспада. Пиковый эффект достигается спустя 6–10 минут после введения и практически полностью исчезает через 20 минут. Данный препарат доступен лишь в виде внутривенной формы.
- Эсмолол эффективен для быстрого купирования эпизодов гипертензии, например, на фоне интубации трахеи, а также для лечения суправентрикулярной тахикардии.

Соталол

- Неспецифический β-антагонист, также обладает антиаритмической активностью (отнесен к III классу антиаритмических средств). Используется для профилактики пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и желудочковой экстрасистолии. Может индуцировать *torsades des pointes* (тахикардия типа «пируэт») у пациентов с предрасположенностью к данному нарушению ритма (удлинение интервала Q–T. — Прим. редактора).

Лабеталол

- Неспецифический антагонист α- и β-рецепторов. При внутривенном введении отношение активности β : α составляет примерно 7 : 1. Идеально подходит для купирования остро возникших эпизодов

гипертензии или для проведения гипотензивной анестезии.

Ганглионарные блокаторы

Данная группа препаратов ингибирует постсинаптическое действие ацетилхолина в ганглиях.

Триметафан

- Единственный препарат этой группы, который используется в клинической практике. Он вызывает выраженную периферическую вазодилатацию и гипотензию, снижает сердечный выброс, коронарный и почечный кровоток. Этот препарат обладает весьма кратковременным действием и обычно вводится медленно внутривенно для достижения управляемой гипотензии.
- Вызывает рефлекторную тахикардию; нередко развивается тахифилаксия. Являясь никотиновым антагонистом, триметафан вызывает умеренный недеполярирующий мышечный блок.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Большинство эффектов парасимпатической нервной системы развивается вследствие высвобождения ацетилхолина из постганглионарных нервных окончаний и воздействия на мускариновые рецепторы. Мускариновые рецепторы — трансмембранные белки, функционирующие как ионные каналы. Было выявлено несколько подтипов мускариновых рецепторов, обозначаемых M₁–M₅.

- **M₁-рецепторы** стимулируют секрецию желудочного сока.
- **M₂-рецепторы**, как полагают, реализуют отрицательный хронотропный эффект при парасимпатической стимуляции.
- **M₃-рецепторы** стимулируют секрецию слезных и слюнных желез, а также, вероятно, участвуют в сокращении гладкой мускулатуры кишечника.
- **M₄- и M₅-рецепторы** в основном распространены в ЦНС, хотя M₄-рецепторы могут также стимулировать секрецию адреналина мозговым веществом надпочечников.

Таблица 4. Наиболее часто используемые парасимпатомиметические препараты: пути введения и дозы

Препарат	Путь введения	Доза (для взрослого)	
		Болюс	Инфузия
Мускариновые агонисты			
Пилокарпин	Местно (глаза)	Титровать по эффекту	5 мг 3 раза в сутки
	Перорально		Не используется
Антихолинэстеразные препараты			
Неостигмин	Внутривенно	50–70 мкг/кг	Не используется
	Перорально	По 15–30 мг 4 раза в день	
Пиридостигмин	Перорально	До 0,3–1,2 г, разделенный на дозы	Не используется
Эдрофониум	Внутривенно	2 мг, затем 8 мг (тест с <i>Tensilon</i>)	Не используется
		500–700 мкг/кг (реверсия блока)	

Мускариновые рецепторы являются основным местом приложения эффекта препаратов, напрямую действующих на парасимпатическую нервную систему. Вместе с тем как агонисты, так и антагонисты обладают низкой специфичностью в отношении разных подтипов мускариновых рецепторов.

ПАРАСИМПАТОМИМЕТИКИ

Агонисты мускариновых рецепторов

Мускариновые агонисты, обладающие прямым действием, относительно редко используются в клинической практике, но все еще находят свое применение в отдельных особых случаях.

Пилокарпин

- Полусинтетический алкалоид и, вероятно, наиболее часто используемый прямой мускариновый агонист. Пилокарпин в основном используется топически — для лечения глаукомы, однако может применяться и системно для лечения ксеростомии (сухость во рту).
- Системные эффекты включают гипотензию, брадикардию, бронхоконстрикцию, бронхорею и сиалорею.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ)

Будучи анестезиологами, мы можем наблюдать парасимпатомиметические эффекты ингибиторов АХЭ при их введении для устранения нейромышечного блока. Поэтому препараты данной группы (также известные как антихолинэстеразные) заслуживают обсуждения в данном разделе. Неспецифически ингибируя деградацию ацетилхолина в синапсах, ингибиторы ацетилхолинэстеразы вызывают улучшение нейромышечной проводимости. Помимо этого возникает системная активация мускариновых рецепторов, что проявляется относительной брадикардией, гиперсаливацией, повышенной активностью гладкой мускулатуры кишечника и миозом. Эти эффекты обычно устраняются путем одновременного назначения мускариновых антагонистов, таких как атропин или гликопирролат (см. ниже).

Неостигмин

- Наиболее часто используемый антихолинэстеразный препарат. Неостигмин является карбаматным эфиром и обратимо ингибирует АХЭ, взаимодействуя с ней как субстрат. В ходе их взаимодействия молекула АХЭ становится карбамилированной и теряет активность. В дальнейшем происходит регенерация

активного фермента, что, впрочем, протекает значительно медленнее, чем при гидролизе ацетилхолина. Для минимизации мускариновых побочных эффектов неостигмин выпускается в комбинации с гликопирролатом.

Пиридостигмин

- Действует подобно неостигмину. Имеет более медленное начало действия и большую продолжительность, чем у неостигмина.
- Этот препарат может применяться *per os* и использоваться для лечения миастении.

Эдрофониума бромид

- Также известен как *Tensilon*. Наиболее часто используется при миастении. Является обратимым конкурентным ингибитором АХЭ — препарат предотвращает доступ АХ к активному центру фермента.
- Начало и продолжительность действия эдрофония значительно короче, чем у неостигмина (продолжительность действия около 10 минут).

ПАРАСИМПАТОЛИТИКИ

Антагонисты мускариновых рецепторов

Антагонисты мускариновых рецепторов оказывают прямое ингибирующее действие на парасимпатическую нервную систему. Препараты этой группы весьма часто применяются в анестезиологии. Они используются как интраоперационно, так и в качестве премедикации для купирования симптоматической брадикардии и уменьшения орофарингеальной и бронхиальной секреции.

Наиболее часто используемыми препаратами являются атропин, гликопирролат и гиосцин. Все они являются конкурентными, обратимыми, неспецифическими антагонистами и оказывают дозозависимое воздействие. В низких дозах снижают саливацию, потоотделение и бронхиальную секрецию. В более высоких дозах наблюдаются мидриаз и тахикардия. Еще более высокие дозы подавляют моторику кишечника, желудочную секрецию и активность мышц мочевого пузыря.

Атропин

- Это третичный амин природного происхождения, получаемый из красавки (Белладонна, *Atropa belladonna*). Атропин растворим в липидах и может проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая как центральные, так и периферические эффекты. Периферические эффекты преобладают и

Таблица 5. Наиболее часто используемые парасимпатолитические препараты: пути введения и дозы

Препарат	Путь введения	Доза (для взрослого)		
		Болюс	Инфузия	
Атропин	Внутримышечно / внутривенно	0,015–0,02 мг/кг; 3 мг для полной блокады блуждающего нерва		
	Перорально	0,2–0,6 мг		
Гликопирролат	Внутримышечно / внутривенно	0,2–0,4 мг		
Гиосцин	Подкожно / внутримышечно	0,2–0,6 мг (премедикация)	Подкожно 0,6–2,4 мг за сутки для снижения отделения секретов при паллиативном уходе	
	Перорально	0,3 мг каждые 6 часов (тошнота)		
	Трансдермально	Высвобождение 1 мг за 72 часа из пластыря		
Ипратропиум	Аэрозоль	20–80 мкг каждые 6 часов		
	Небулизация	100–500 мкг каждые 6 часов		

включают в себя тахикардию, бронходилатацию, а также подавление потоотделения и саливации.

- Атропин обычно используется внутривенно в дозе 10–20 мкг/кг для профилактики и купирования брадикардии во время анестезии. Полная блокада эффектов блуждающего нерва может быть гарантирована при введении взрослому больному 3 мг препарата — этой дозой обычно ограничиваются при проведении реанимационных мероприятий. Меньшие дозы используются в качестве средства, уменьшающего слюноотделение.
- Использование атропина у пожилых пациентов может сопровождаться послеоперационным нарушением сознания, что, вероятно, связано с его центральным действием.

Гиосцин

- Этот третичный амин обладает высокой растворимостью в липидах. В отличие от атропина у гиосцина преобладают центральные эффекты — сонливость, амнезия и анальгезия. Также является мощным средством для подавления саливации. Благодаря этим свойствам гиосцин используется как средство для премедикации, однако наиболее часто в настоящий момент данный препарат применяется в качестве противорвотного средства.
- Гиосцин является частой составляющей лекарств, предназначенных для облегчения симптомов болезни движения (укачивании).

Гликопирролат

- Синтетический четвертичный амин. Гликопирролат хорошо ионизируется и поэтому не может проникать через гематоэнцефалический барьер. Следовательно, он не обладает центральными эффектами и поэтому является альтернативой атропину у пожилых.
- Сильнее, чем атропин, подавляет саливацию, однако кардиальные эффекты выражены несколько меньше. Гликопирролат — идеальный препарат для совместного использования с антихолинэстеразами, когда саливация может подавляться без развития потенциально опасной тахикардии.

Ипратропиум

- Синтетическое производное атропина, используемое для лечения бронхиальной астмы путем небулизации раствора или дозированной ингаляции сухого вещества.
- Конкурентно ингибирует мускариновые рецепторы гладких мышц бронхов, уменьшая бронхоспазм. Возможно, ипратропиум обладает способностью подавлять дегрануляцию тучных клеток (которая опосредована мускариновыми рецепторами).
- Незначительная системная абсорбция может сопровождаться умеренной тахикардией и повышением сердечного выброса.

ЛИТЕРАТУРА

1. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 1839–1847.

Фармакология внутривенных анестетиков

Том Лаптон, Оливер Пратт

E-mail: Bruce.McCormick@reft.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

К внутривенным анестетикам относятся препараты, которые при введении в соответствующих дозировках способны вызывать быстрое угнетение сознания. Как правило, индукция анестезии достигается по истечении одного периода циркуляции «рука—мозг», то есть интервала времени, необходимого для достижения анестетиком головного мозга после его введения в вену верхней конечности. Внутривенные анестетики используют по следующим показаниям:

- Индукция анестезии с последующим ее поддержанием ингаляционными анестетиками.
- В качестве основного анестетика для моноанестезии при малых операциях.
- Поддержание анестезии при длительных оперативных вмешательствах посредством длительной инфузии.
- Проведение седации.

Наиболее часто используемые в клинической практике внутривенные анестетики могут быть классифицированы по химической структуре следующими образом:

- Барбитураты.
- Фенолы.
- Имидазолы.
- Фенциклидины.
- Бензодиазепины.

Наиболее типичные представители каждого класса будут рассмотрены ниже.

ОТ ИНДУКЦИИ ДО ПРОБУЖДЕНИЯ: ЧТО ПРОИСХОДИТ ПРИ БОЛЮСНОМ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ АНЕСТЕТИКА?

При введении анестетика в кровь определенная его часть связывается с белками плазмы, другая же остается несвязанной или свободной. Степень связывания с белками зависит от физических характеристик используемого препарата, таких как растворимость в жирах и степень ионизации. С током венозной крови анестетик достигает правых отделов сердца и, пройдя легочные сосуды и левые отделы сердца, попадает в системный кровоток.

Большая часть объема сердечного выброса (70%) предназначена для головного мозга, печени и почкам; их часто относят к «богато васкуляризованным органам». Следовательно, большая часть первой болюсной дозы анестетика поступает в мозговой кровоток. Поступление препарата из кровотока в ткань мозга обеспечивается градиентом концентрации. Скорость переноса зависит от ряда факторов:

- Концентрация несвязанной фракции препарата в артериальной крови.
- Липофильность анестетика.
- Степень ионизации.

Несвязанные, жирорастворимые, незаряженные молекулы анестетика быстро проходят через гематоэнцефалический барьер. Эффекты анестетика начинают проявляться сразу же после его проникновения в ткань головного мозга. Точный механизм действия большинства внутривенных анестетиков неизвестен. Считается, что каждый препарат взаимодействует с определенными, специфическими рецепторами — ГАМК_A (GABA_A), NMDA или рецепторами ацетилхолина.

После первичного распределения неионизированных молекул анестетика в центральной нервной системе и других богато васкуляризованных тканях он начинает перераспределяться в ткани с менее богатым кровообращением. Вторичный захват анестетика тканями, и прежде всего скелетными мышцами, приводит к снижению его плазменной концентрации, и анестетик начинает покидать центральную нервную систему вследствие изменения градиента концентрации. Именно перераспределение анестетика в другие ткани приводит к быстрому пробуждению пациента после однократной небольшой дозы анестетика. Метаболизм и плазменный клиренс анестетика имеют минимальное значение при однократном болюсном введении, но играют важную роль при длительной инфузии или введении повторных доз препарата.

На рисунке 1 показано, что жировая ткань с ее плохим кровоснабжением (слабо

Содержание

В статье обсуждаются преимущества и недостатки используемых для индукции анестезии внутривенных анестетиков. На практике, чаще всего, выбор того или иного анестетика определяется личными предпочтениями и опытом анестезиолога. Но при этом анестезиолог должен хорошо знать все анестетики, доступные в клинике, что особенно важно в ситуации, когда выбор препарата будет определяться исключительно индивидуальными особенностями пациента.

Tom Lupton

Specialist Registrar in Anaesthesia,
Salford Royal Hospitals
NHS Foundation Trust
Salford M6 8HD, UK

Oliver Pratt

Consultant Anaesthetist,
Salford Royal Hospitals
NHS Foundation Trust
Salford M6 8HD, UK

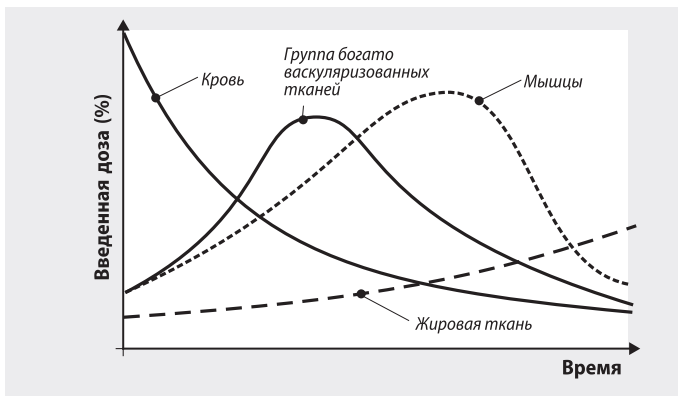


Рисунок 1. Распределение тиопентала в различных тканях после болюсного внутривенного введения

васкуляризованная ткань) имеет небольшое значение в первичном перераспределении свободной фракции препарата. Однако при повторных болюсных введениях или продленной инфузии тиопентала он накапливается и в жировой ткани, что часто является причиной отсроченного пробуждения пациента.

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИВЕННОЙ ИНДУКЦИИ ПРИ СНИЖЕННОМ СЕРДЕЧНОМ ВЫБРОСЕ

Организм компенсирует возникающее в ряде ситуаций (например, при кровопотере) снижение сердечного выброса перераспределением большей его части в пользу мозгового кровотока. Сохранение адекватного мозгового кровотока в подобных ситуациях является приоритетным, поэтому большая часть введенного анестетика поступит именно в церебральные сосуды. В целом такие условия вынуждают снизить дозу анестетика, но вместе с тем скорость достижения препаратом головного мозга и развития анестетического эффекта удлиняется. Таким образом, индукция занимает больше времени, но медленное введение уменьшенной дозы анестетика является залогом безопасной индукции в подобной ситуации.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИДЕАЛЬНОГО АНЕСТЕТИКА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОЙ ИНДУКЦИИ

Идеальный внутривенный анестетик должен обладать рядом физических и фармакологических (фармакокинетических и фармакодинамических) характеристик. Давайте посмотрим, что это за свойства и какие из доступных нам анестетиков соответствуют понятию идеального.

Физические свойства

- Водорастворимость и стабильность в растворе.
- Устойчивость к свету.
- Большой срок годности.
- Безболезненность при внутривенной инъекции.
- Болезненность при введении в артерию.
- Отсутствие раздражения при подкожном введении.
- Низкий риск развития тромбоза.
- Дешевизна.

Фармакокинетические характеристики

- Быстрое начало действия в пределах одного времени «рука–головной мозг».

- Быстрое перераспределение в хорошо васкуляризованные ткани.
- Быстрый клиренс и метаболизм.
- Отсутствие активных метаболитов.

Фармакодинамические свойства

- Высокий терапевтический коэффициент (отношение токсической дозы к минимальной дозе, вызывающей необходимый эффект).
- Минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхательную функцию.
- Отсутствие гистаминолиберации и реакций гиперчувствительности.
- Не вызывает тошноты и рвоты.
- Не вызывает непроизвольных движений.
- Не вызывает пугающих сновидений.
- Не вызывает постнаркотической депрессии ЦНС («похмелье»).
- Не вызывает супрессии надпочечников.
- Безопасность при порфирии.

СВОЙСТВА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОЙ ИНДУКЦИИ АНЕСТЕЗИИ

Несмотря на некоторые сходные моменты, доступность тех или иных анестетиков в каждой из европейских стран разная. Кроме того, в разных странах могут различаться размеры флаконов или ампул с препаратами и соответственно их концентрация.

Тиопентал натрия

Тиопентал (тиопентон, *Pentothal*) является производным тиобарбитуровой кислоты. Представляет собой гигроскопичный (поглощающий жидкость из внешней среды) желтоватый порошок. Флаконы обычно содержат 500 мг тиопентала натрия с 6% натрия карбонатом в инертной среде азота. При смешивании с 20 мл воды для инъекции получают 2,5% раствор (25 мг/мл) с рН, равным 10,8. Данный щелочной раствор обладает бактериостатическими свойствами и сохраняет стабильность на протяжении 48 часов. В основе молекулярной структуры, как показано выше, находится барбитуровое кольцо (рисунок 2). Наличие атома серы на месте углеводородного радикала R2 обуславливает небольшую продолжительность действия препарата.

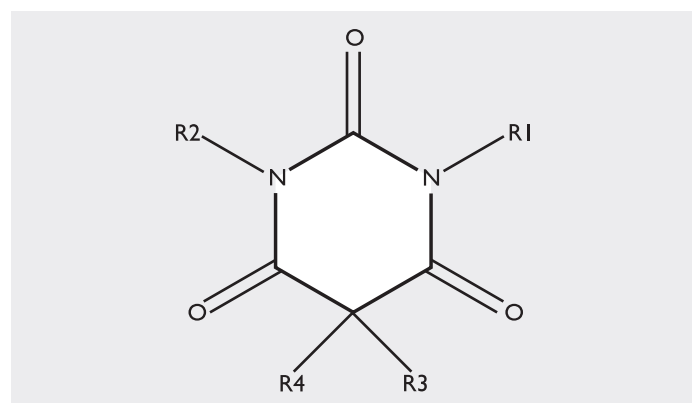


Рисунок 2. Барбитуровое кольцо

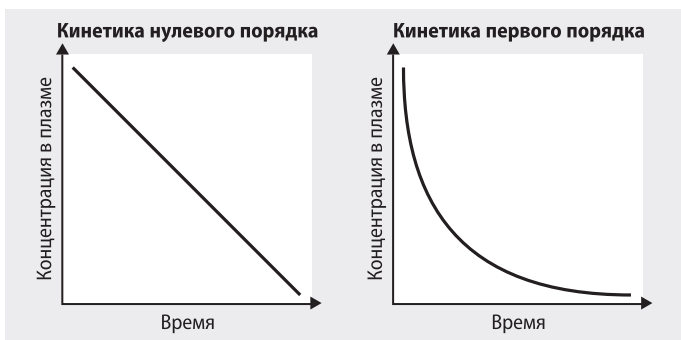


Рисунок 3. Графики, демонстрирующие кинетику нулевого и первого порядка

В дозе 4–5 мг/кг тиопентал вызывает мягкое засыпание с развитием максимального эффекта через 30 секунд после внутривенного введения. Вследствие особенностей перераспределения пробуждение при однократном введении препарата всегда быстрое. Частота случаев возбуждения при пробуждении мала, как и риск развития тошноты и рвоты.

Тиопентал на 65–85% связывается с белками плазмы крови. Метаболизм медленный и протекает в печени. Выделение метаболитов происходит в основном через почки. При повторном болюсном введении или постоянной инфузии метаболизм тиопентала соответствует кинетике нулевого порядка (рисунок 3), когда независимо от плазменной концентрации за определенное количество времени элиминируется определенное количество вещества. Метаболизм других анестетиков соответствует кинетике первого порядка, когда процесс элиминации вещества прямо пропорционален его плазменной концентрации. Кинетика нулевого порядка является причиной замедленного пробуждения пациента при использовании тиопентала для поддержания анестезии.

Тиопентал угнетает сократительную способность сердца, снижая сердечный выброс и кровяное давление. В ответ компенсаторно увеличивается частота сердечных сокращений. Тиопентал также снижает и венозный тонус, приводя к депонированию крови в периферических венах, тем самым увеличивая выраженность гипотонии, особенно у пациентов с гиповолемией (например, при кровопотере).

Угнетение дыхания вплоть до апноэ при болюсном введении тиопентала — довольно частое явление. Но по сравнению с пропофолом, при использовании тиопентала рефлексы с дыхательных путей не угнетаются, что делает тиопенталовую анестезию неподходящим фоном для установки ларингеальной маски — эта манипуляция может вести к развитию кашля и ларингоспазма. Гистаминолиберация при использовании тиопентала может стать причиной бронхоспазма.

Тиопентал снижает мозговой кровоток, скорость обмена веществ и потребность клеток головного мозга в кислороде. Для препарата характерно мощное противосудорожное действие. При черепно-мозговой травме искусственная «барбитуровая кома» снижает внутричерепное давление и способствует улучшению прогноза. Вместе с тем длительная инфузия препарата приводит

к его кумуляции с продленным действием и риску развития различных осложнений.

Порфирии — группа заболеваний, характеризующихся гиперпродукцией и усиленной экскрецией порфиринов — соединений, являющихся промежуточными продуктами процесса синтеза белков крови. Острые приступы заболевания могут быть спровоцированы лекарственными средствами, стрессом, инфекцией, употреблением алкоголя, беременностью, голоданием. Введение тиопентала способно провоцировать развитие приступа порфирии благодаря индукции печеночных ферментных систем, в связи с чем его использования при порфирии необходимо избегать.

Пропофол (2,6-диизопропилфенол, рисунок 4)

Пропофол представляет собой 1% или 2% водную эмульсию — крохотные капли жира в виде суспензии белого цвета (напоминает по структуре молоко. — *Прим. редактора*). Содержит соевое масло, фосфатиды яичного желтка и глицерин. Пропофол изотоничен плазме и имеет pH 7,0–8,5. При введении в периферическую вену может вызвать боль.

Пропофол относится к короткодействующим анестетикам. Наступление медикаментозного сна происходит в течение примерно 30 секунд. Пробуждение после анестезии также быстрое. Мягкая индукция анестезии достигается введением его в дозе 2–2,5 мг/кг. Пропофол необходимо вводить дробно, постоянно ориентируясь на клинические признаки развития анестезии, из которых главным является потеря вербального контакта с пациентом.

Как описывалось выше, при болюсном внутривенном введении равновесие между концентрациями препарата в плазме и хорошо васкуляризованной ткани мозга наступает практически сразу. В процессе перераспределения, сопровождающегося более длительным периодом печеночного метаболизма и почечного клиренса, концентрация пропофола в плазме быстро снижается. Время полураспределения пропофола составляет от 2 до 4 минут от момента введения. Печеночная и почечная недостаточность средней степени тяжести не изменяют фармакокинетику пропофола.

Из всех внутривенных анестетиков, используемых в клинике для индукции анестезии, пропофол наиболее значительно снижает артериальное давление. Прежде всего это обусловлено системной вазодилатацией, которая

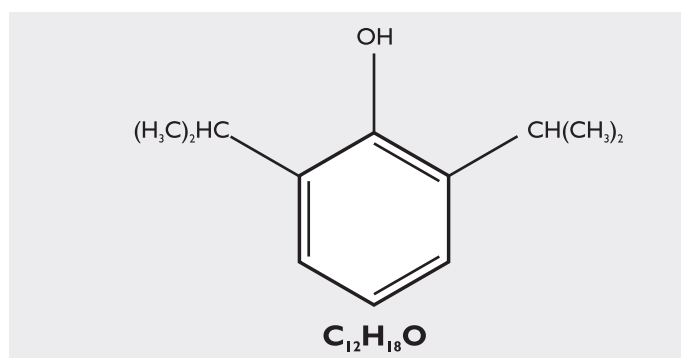


Рисунок 4. Пропофол (2,6-диизопропилфенол)

может сопровождаться незначительным увеличением частоты сердечных сокращений. Снижение АД четко зависит от дозы и чаще наблюдается у пожилых и больных с шоком. Путем медленного введения препарата можно избежать непреднамеренной его передозировки.

Все внутривенные анестетики, за исключением кетамин, действуют на дыхательный центр, вызывая угнетение дыхания. При применении пропофола этот эффект наиболее выражен, а при быстром его введении апноэ встречается всегда. Также пропофол хорошо угнетает кашлевой и гортанно-глоточный рефлекс, поэтому он идеально подходит для анестезии с использованием ларинготрахеальной маски.

Хотя применение пропофола способно вызвать эпилептиформную активность во время индукции и пробуждения, не следует отождествлять ее с истинной судорожной активностью. На практике в обычных дозах пропофол используется как антиконвульсант. Продемонстрировано также, что он снижает скорость мозгового кровотока, метаболические потребности и внутричерепное давление.

Во взрослой практике инфузия пропофола широко используется для седации во время малых операций и в отделениях интенсивной терапии. Также он является и наиболее часто применяемым анестетиком для тотальной внутривенной анестезии. Существует несколько способов введения пропофола, но детально обсуждать данную тему не входит в наши задачи. В педиатрии применение пропофола для седации противопоказано. Существует риск развития «синдрома инфузии пропофола», когда у ребенка возникают ацидоз, липидемия и аритмия. Смертность при развитии этого синдрома («метаболический синдром». — *Прим. редактора*) очень высокая. Как показывает клинический опыт, использование пропофола при порфирии безопасно.

Этомидат

Этомидат относится к имидазольным эфирам (рисунок 5). Он может быть представлен как в виде жировой эмульсии, так и чистого раствора (содержит пропиленгликоль) с концентрацией 2 мг/мл. Введение в периферическую вену часто болезненно. Среди типичных осложнений анестезии этимидатом следует выделить развитие в послеоперационном периоде тромбоза. Стандартная индукционная доза — 0,3 мг/кг. Благодаря перераспределению в мышечной и жировой тканях выход из анестезии быстрый. Индукция в анестезию

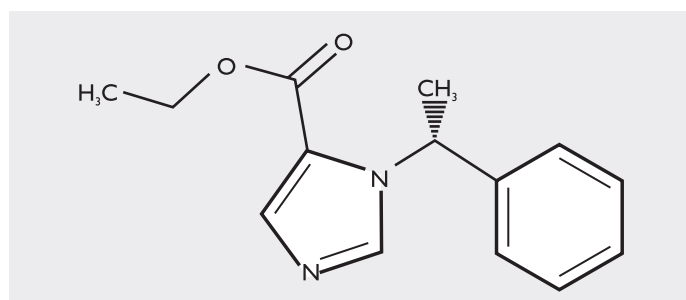


Рисунок 5. Этомидат

иногда сопровождается непроизвольными движениями, которые ошибочно могут быть приняты за генерализованные судороги. Пробуждение часто сопровождается неприятными ощущениями, тошнотой, рвотой.

Быстро метаболизируется печеночными и плазменными эстеразами с образованием неактивных метаболитов. Выводится в основном с мочой. Период полувыведения варьирует от 1 до 5 часов. Из всех внутривенных анестетиков этомидат вызывает наименьшую депрессию сердечно-сосудистой системы, лишь незначительно снижая сердечный выброс и артериальное давление.

В прошлом этомидат широко использовался для индукции анестезии при шоковых состояниях, у пожилых и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако сейчас он стал менее популярен. Как и другие внутривенные анестетики, но в меньшей степени, этомидат вызывает временное апноэ, кашель и икоту. Подобно тиопенталу, он не является идеальным анестетиком для проведения анестезии с ларингеальной маской. При его применении нередко в послеоперационном периоде беспокоят тошнота и рвота.

Этомидат блокирует 11-β-гидроксилазу, фермент, отвечающий за синтез стероидов в надпочечниках. Введенная во время индукции доза подавляет характерную для стрессовой ситуации выработку кортизола на 4–8 часов, а у пожилых и ослабленных пациентов — до 24 часов (возможно, что риск этого побочного эффекта может быть снижен при введении аскорбиновой кислоты. — *Прим. редактора*). Доказано, что продленная инфузия этоמידата пациентам ОАРИТ увеличивает смертность. И хотя при однократном введении препарата для индукции не было зарегистрировано повышения смертности, использование этоמידата в последние годы уменьшилось из-за потенциального риска развития различных осложнений.

Кетамин

Кетамин является производным фенциклидина — диссоциативного препарата, ранее применявшегося в анестезиологии, который оказывал выраженный галлюциногенный и нейротоксический эффекты. Анестетические свойства кетамин также обусловлены его диссоциативным действием. Диссоциативным препаратом называют тот, который ограничивает поток импульсов от сенсорных отделов головного мозга к области, отвечающей за содержание сознания. Как видно из рисунка 6, кетамин имеет два стереоизомера, право- (R) и левовращающий (S). Стереоизомерами называют

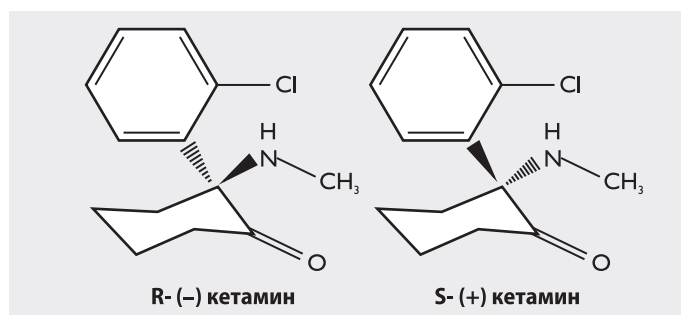


Рисунок 6. Стереизомеры кетамин

молекулы, которые состоят из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но при этом имеют различную пространственную организацию. Молекулы стереоизомеров не могут «наложиться» одна на другую в пространстве и являются зеркальными отображениями друг друга. Широко используемый в клинических условиях кетамин представляет собой рацемическую смесь из двух стереоизомеров. Благодаря лучшим характеристикам в клиническую практику недавно был введен S-изомер кетамина.

Право- и левовращающие изомеры кетамина имеют определенные различия по фармакологическим и клиническим свойствам. Известно, что S-кетамин в три раза мощнее правовращающего (R-) изомера. При его использовании реже встречаются психотические реакции, короче время пробуждения. Для развития анестетического эффекта всегда требуется более низкая доза S-изомера, чем R-изомера.

Кетамин выпускается в виде слабокислого раствора (рН 3,5–5,5) в концентрации 10, 50 или 100 мг/мл. Из-за консерванта, содержащегося в ампулах с препаратом, его интратекальное и эпидуральное введение не рекомендуется. Кетамин также доступен для клиник в виде растворимого порошка.

Кетамин обладает гипнотическим, анальгетическим и местным анестетическим свойствами. Его эффекты основаны прежде всего на неконкурентном антагонизме NMDA-рецепторов в головном и спинном мозге.

Среди других механизмов действия кетамина можно отметить его способность взаимодействовать с опиоидными рецепторами. Но при этом налоксон не проявляет антагонизма к анальгетическому действию кетамина.

Кетамин вызывает так называемую «диссоциативную анестезию». Это уникальное клиническое состояние характеризуется развитием у больного каталепсии, при которой глаза могут оставаться открытыми, иногда наблюдается небольшой нистагм, роговичный рефлекс и реакция на свет остаются сохраненными. Даже адекватная хирургическая анестезия может протекать на фоне мышечных движений и гиперкинезов, не связанных с болевой реакцией.

Психические явления, возникающие при кетаминевой анестезии, включают лабильность настроения, яркие сновидения и галлюцинации. Эти явления обычно проходят при полном выходе из анестезии. Премедикация бензодиазепинами снижает риск развития острого делирия.

Кетамин занимает уникальное место среди прочих анестетиков, поскольку может вводиться внутривенно, внутримышечно, перорально, назально и ректально. Кроме того, свободный от консервантов раствор анестетика используется и для эпидурального введения. Доза для индукции анестезии зависит от способа введения препарата и требуемого эффекта. Доза, необходимая для внутривенной индукции анестезии, составляет 0,5–1,5 мг/кг, при внутримышечной инъекции индукционная доза несколько больше — 4–10 мг/кг. Начало действия более медленное, чем у других анестетиков

(при внутривенном введении потеря сознания возникает через 1–2 минуты). В течение некоторого периода времени глаза остаются широко открытыми, поэтому о пике действия кетамина нередко трудно судить. Продолжительность действия однократной дозы составляет 5–10 минут.

Кетамин метаболизируется в печени, после чего его конъюгированные метаболиты выводятся с мочой. Период полувыведения составляет 2,5 часа. Препарат особым образом действует на сердечно-сосудистую систему. В отличие от других анестетиков он вызывает тахикардию, повышение артериального давления и увеличение сердечного выброса. Кетамин показан при шоке, у ослабленных больных. Практически не оказывает влияния на дыхательный центр, хотя при болюсном введении может наблюдаться кратковременное снижение вентиляции легких. Все это в комплексе с сохранностью защитных рефлексов дыхательных путей делает кетамин идеальным анестетиком для использования на догоспитальном этапе. Гиперсаливация, наблюдаемая при применении кетамина, способна привести к обструкции верхних дыхательных путей. Для профилактики гиперсаливации в премедикацию необходимо включать M-холинолитики, например гликопирролат. Кетамин — слабый бронходилататор и может применяться при приступе бронхиальной астмы.

Кетамин повышает скорость мозгового кровотока и внутричерепное давление, что ограничивает его применение при черепно-мозговой травме. Однако данный эффект возникает только при гиповентиляции и гиперкапнии. На сегодняшний день получены доказательства церебропротективного действия кетамина, которое связывают с блокадой NMDA-рецепторов. Кетамин безопасен у пациентов, страдающих порфирией.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Несмотря на то, что бензодиазепины не являются классическими представителями внутривенных анестетиков, фармакокинетика **мидазолама** позволяет использовать его для индукции анестезии. В медицинских учреждениях с ограниченным финансированием более распространен **диазепам** и, несмотря на уступающие характеристики, его применяют как для индукции анестезии, так и для ее потенцирования.

Мидазолам

Мидазолам — водорастворимый бензодиазепин, который выпускается в растворе (в концентрации 5 мг/мл). Для него характерна особая форма изомерии — таутомерия. В ампуле, в кислом растворе, мидазолам находится в ионизированном виде. При физиологическом значении рН происходит образование липофильного неионизированного кольца, обуславливающего быстрое начало действия препарата. При внутривенном введении мидазолама боли не возникает.

Подобно другим бензодиазепинам, мидазолам взаимодействует со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, находящимися, в свою очередь, в тесной связи с ГАМК_A-рецепторами. Активация бензодиазепиновых рецепторов увеличивает ток ионов хлора внутрь

нейронов через ГАМК_A-рецепторы, что приводит к гиперполяризации мембраны клетки и развитию клинического эффекта.

Внутривенно мидазолам обычно используется для седации в дозе от 0,05 до 0,1 мг/кг. Снотворное действие его непродолжительно. Вызывает амнезию при введении. В педиатрии обычно используется для премедикации в дозе 0,5 мг/кг перорально за 30 минут до операции. Может использоваться и для внутривенной индукции анестезии в дозе 0,3 мг/кг, но медленное начало действия все же сдерживает его широкое применение в этих целях. Продолжительность действия мидазолама составляет порядка 30 минут, что гораздо больше, чем у других анестетиков. Препарат метаболизируется в печени, и выводится почками. У пожилых людей вследствие снижения печеночного кровотока и замедления общего обмена период полувыведения мидазолама значительно увеличивается.

Мидазолам оказывает незначительное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, тем не менее мониторинг должен быть тщательным. При использовании его в качестве моноанестетика мидазолам вызывает апноэ у 70% больных. Эффекты мидазолама могут быть устранены при введении **флумазенила** (ApexateTM. — Прим. редактора), который является конкурентным антагонистом бензодиазепинов. Он вводится внутривенно в дозе от 100 мкг и выше. Начало действия наступает через 2 минуты. Флумазенил должен использоваться с осторожностью вследствие возможного возникновения возбуждения и судорог.

Диазепам

Благодаря своей структуре и углеродсодержащему кольцу в ее основе диазепам растворяется исключительно в жирах. Данное свойство обуславливают его быстрое всасывание при пероральном применении. Для внутривенного введения он доступен в виде жировой эмульсии (*Diazemuls*). Диазепам не является оптимальным препаратом для индукции анестезии, но рассмотрен среди внутривенных анестетиков, так как продолжает широко использоваться в тех учреждениях, где более современные препараты недоступны. В таких стационарах

он широко применяется как для индукции в анестезию, так и для седации при небольших процедурах и в отделениях интенсивной терапии.

Диазепам характеризуется длительным периодом полураспада. Выход из анестезии даже после однократной инъекции может быть удлинен. При его введении каждые 6 часов внутривенно или внутримышечно для седации выведение может затягиваться на несколько дней. Диазепам метаболизируется в печени до оксазема и темазема, которые также являются активными соединениями (1,4-бензодиазепины). При отсутствии дозаторов и невозможности проведения продленной инфузии препарата большой интервал между введениями может иметь даже определенные преимущества.

Диазепам также используется для устранения судорог и при лечении алкогольной абстиненции. В педиатрии разовая доза диазепама для внутривенного введения составляет 0,2–0,3 мг/кг и 0,5 мг/кг для ректального.

Диазепам может вызвать депрессию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, особенно при одновременном введении с опиоидами. Эмульсия диазепама меньше раздражает вены, чем другие формы, содержащие растворители.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы обсудили те внутривенные анестетики, которые используются для индукции анестезии. Выбор того или иного анестетика определяется личными предпочтениями и частным опытом анестезиолога с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, характера и вида оперативного вмешательства. Также на выбор анестетиков влияет доступность каждого из них в клинике.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Peck T, Hill S, Williams M. Pharmacology for anaesthesia and intensive care. Greenwich medical media, 2003.
2. Fryer M. Intravenous induction agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*; **5**: 317–332.
3. Pinnock C, Lin T, Smith T. Fundamentals of anaesthesia. Greenwich Medical Media, 2003.

Фармакология ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Джон Миатт

E-mail: jgmyatt@gmail.com

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Молекулярные механизмы действия ингаляционных анестетиков не вполне понятны. Исторически первым наблюдением привнесшим значительный вклад в понимание феномена ингаляционной анестезии, стала гипотеза Мейера—Овертона (*Meyer—Overton*), согласно которой сила действия анестетика (выражается в виде минимальной альвеолярной концентрации МАК) повышается в прямой зависимости от его коэффициента распределения масло : газ (рисунок 1). Это наблюдение позволило прийти к выводу, что точкой приложения действия общих анестетиков является двойной липидный слой мембраны нейрона. Анестезия наступает при растворении в мембране достаточного количества анестетика. Существует ряд теорий, касающихся молекулярных механизмов действия анестетиков, но каждая из них имеет свои ограничения.

Воздействие на ГАМК_A- (GABA_A-) рецепторы. При использовании галотана, изофлюрана и севофлюрана отмечается потенцирование эффектов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), действующей на этот тип рецепторов.

Воздействие на глициновые рецепторы. Локализация этих рецепторов ЦНС сходно с таковым для ГАМК-рецепторов. Глициновые рецепторы играют особую роль в центрах ствола головного мозга и в спинном мозге. Потенцирование глициновых рецепторов отмечается при использовании всех ингаляционных анестетиков в низких концентрациях.

Действие на двухпорные калиевые каналы. Эти каналы состоят из субъединиц, которые активируются при воздействии ингаляционных анестетиков и моделируют возбудимость мембран. Распределение этих каналов в ЦНС носит сложный характер. Прочие возможные мишени ингаляционных анестетиков включают NMDA-рецепторы, HCN-каналы и некоторые типы Na⁺-каналов.

СИЛА ДЕЙСТВИЯ

Сила действия ингаляционных анестетиков измеряется величиной МАК (MAC), которая представляет собой минимальную

альвеолярную концентрацию препарата, предотвращающую реакцию на стандартный хирургический стимул (кожный разрез) у 50% пациентов при давлении 1 атм. Минимальная альвеолярная концентрация зависит от разнообразных физиологических и фармакологических факторов (таблица 1). При использовании смеси из нескольких анестетиков их значения МАК будут суммироваться.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Когда ингаляционный анестетик достигает стабильного состояния, его парциальное давление в альвеолах (P_A) приходит в состояние равновесия с парциальным давлением анестетика в артериальной крови (P_a) и в ткани мозга (P_M). Таким образом, парциальное давление ингаляционного анестетика в альвеолах опосредованно отражает его давление в тканях мозга. Вместе с тем устойчивое равновесное состояние редко достигается в клинической практике, поскольку этот процесс может занять несколько часов в зависимости от используемого анестетика и разнообразия представленных ниже физиологических факторов.

Вентиляция

Усиление альвеолярной вентиляции приводит к быстрому росту парциального давления анестетика в альвеолах и, соответственно, росту его давления в ткани мозга, что в свою очередь сокращает время развития достаточного уровня анестезии. Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) также значительно влияет на течение ингаляционной анестезии. Большая остаточная емкость способствует эффективному разведению анестетика, что замедляет наступление анестезии, тогда как при сниженной ФОЕ P_A будет расти быстрее.

Концентрация анестетика на вдохе

Увеличение концентрации анестетика на вдохе позволяет достичь высокого P_A в альвеолах, что ускоряет наступление анестезии.

Сердечный выброс

Изменения сердечного выброса влияют на время прохождения крови через капилляры

Содержание

Ингаляционные анестетики обеспечивают утрату сознания, но обладают и другими свойствами, включая анальгезию (закись азота) и миорелаксацию (изофлюран). Все анестетики представляют собой сжиженные под давлением газы или летучие жидкости.

John Myatt

Chelsea and Westminster Hospital
269 Fulham Road
London SW10 9NH, UK

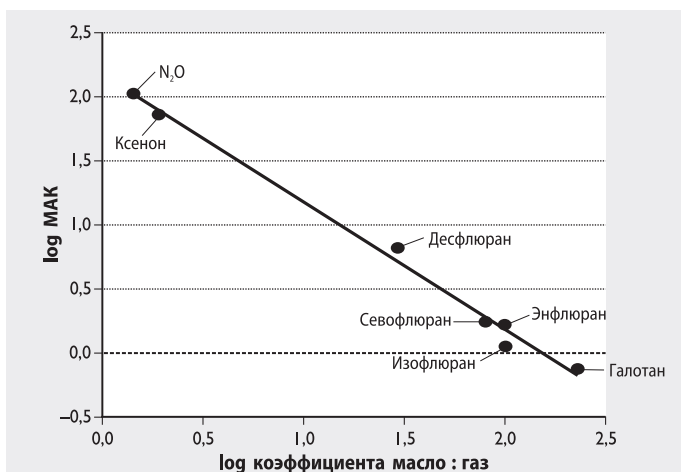


Рисунок 1. Соотношение между минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) и коэффициентом растворимости масло : газ

легких. Во время индукции анестезии снижение сердечного выброса уменьшает захват анестетика, но тем не менее повышает P_A и, как следствие, ускоряет наступление анестезии. Этот эффект наблюдается лишь при использовании анестетиков с высоким коэффициентом распределения кровь : газ.

Коэффициент распределения кровь : газ

Коэффициент распределения кровь : газ определяется как соотношением количества анестетика, растворенного в крови и в газовой смеси при равных объемах, давлении и температуре 37 °С. Можно предположить, что препараты с высоким коэффициентом распределения

Таблица 1. Факторы, влияющие на минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков

Факторы	Влияние на МАК
Физиологические и метаболические факторы	
<i>Возраст</i>	
• Младенчество и детство	↑
• Неонатальный период и пожилой возраст	↓
Беременность	↓
Гипертермия	↑
Гипотермия	↓↓
Гипертиреоз	↑
Гипотиреоз	↓
Гипернатриемия	↑
Фармакологические факторы	
Катехоламины и симпатомиметики	↑
α_2 -агонисты	↓
Седативные препараты	↓↓
Опиоидные анальгетики	
• использование при острой боли	↓
• постоянный прием	↑
Алкоголь	
• острая интоксикация	↓
• хроническое употребление	↑
Амфетамины	
• острая интоксикация	↑↑↑
• хроническое употребление	↓
Литий	
	↓

Таблица 2. Метаболизм ингаляционных анестетиков

Анестетик	Метаболизм (%)	Метаболиты
N_2O	< 0,01	(N_2)
Галотан	20	Трифторуксусная кислота, ионы Cl^- , Br^-
Севофлюран	3,5	Неорганические и органические фториды. В присутствии натронной извести и тепла — субстанция А (также субстанции В, С, D и E)
Энфлюран	2	Неорганические и органические фториды
Изофлюран	0,2	Трифторуксусная кислота и ионы F^-
Десфлюран	0,02	Трифторуксусная кислота

(и, следовательно, высокой растворимостью) характеризуются быстрым началом действия. Тем не менее, это не так, поскольку анестетики с высокой растворимостью будут создавать низкое парциальное давление в крови даже при поступлении в большой концентрации. Ключевым фактором, определяющим скорость наступления анестезии, является парциальное давление анестетика в крови и, следовательно, в головном мозге (P_B). Таким образом, препараты с низким коэффициентом распределения кровь : газ будут создавать высокое P_A и обеспечивают более быстрое начало и прекращение анестезии.

Метаболизм

Ионы галогенов, образующиеся в процессе метаболизма в печени при участии системы цитохрома P_{450} , обладают потенциальным токсическим действием на печень и почки. Связь углерода и фтора (C–F) относительно стабильна и метаболизируется слабо, тогда как комплексы с хлором (C–Cl), бромом (C–Br) и йодом (C–I) легче подвергается метаболизму (таблица 2).

ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ

В этом разделе будут детально рассмотрены основные ингаляционные анестетики и проведено их сравнение. Химическая структура анестетиков различна — от элементарных (ксенон) и неорганических газов (закись азота) до галогенизированных углеводородов (галотан), галогенизированных этилметилэфиров (изофлюран, энфлюран, десфлюран) и полифторированных изопропилметилэфиров (севофлюран) (рисунок 2). Изофлюран и энфлюран являются структурными изомерами. В отличие от остальных ингаляционных анестетиков севофлюран является ахиральным. Физико-химические свойства этих препаратов также различны и представлены в таблице 3, тогда как фармакодинамические характеристики обобщены в таблице 4.

ЗАКИСЬ АЗОТА (N_2O)

Закись азота (N_2O) имеет высокую МАК и широко используется в сочетании с другими ингаляционными анестетиками или кислородом (*Entonox*). Этот ингаляционный агент влияет на синтез ДНК даже после относительно короткой экспозиции. Закись азота получают путем нагревания нитрата аммония (NH_4NO_3) до температуры 250° С, после чего примеси удаляются за счет

Таблица 3. Физико-химические свойства ингаляционных анестетиков

Характеристика	Галотан	Изофлюран	Энфлюран	Десфлюран	Севофлюран	N ₂ O	Ксенон
Молекулярный вес	197,0	184,5	184,5	168,0	200,1	44,0	131,0
Точка кипения (°C)	50,2	48,5	56,5	23,5	58,5	-88,0	-108
Давление насыщенного пара при 20 °C (кПа)	32,3	33,2	23,3	89,2	22,7	5200	—
МАК	0,75	1,17	1,68	6,60	1,8	105	71,0
Коэффициент распределения кровь: газ	2,4	1,4	1,8	0,45	0,7	0,47	0,14
Коэффициент распределения масло: газ	224	98	98	29	80	1,4	1,9
Запах	Нероздражающий сладкий	Раздражающий	Нероздражающий	Острый	Нероздражающий	Без запаха	Без запаха

пропускания полученной смеси через поглотители, воду и гидроксид натрия:



Хранится N₂O в сжиженном состоянии в баллонах лазурного цвета (в России препарат выпускается в баллонах серого цвета. — Прим. редактора) под давлением 51 бар (≈51 атм.) при температуре 20 °C. Манометр баллона не отражает степень его наполнения до тех пор, пока хотя бы часть оставшейся в нем закиси азота находится в жидком состоянии. Степень наполнения баллона (определяется весом N₂O в баллоне, деленным на вес

воды, которая могла бы уместиться в нем) в районах с умеренным климатом составляет 0,75, но снижается до 0,67 в тропическом климате для предотвращения взрыва баллонов. Критическая температура закиси азота составляет 36,5 °C, критическое давление — 72 бар (см. «Газы и пары» на с. 155).

Эффекты закиси азота

Дыхательная система

- Незначительное снижение дыхательного объема компенсируется учащением частоты дыхания.

Сердечно-сосудистая система

- Умеренная прямая депрессия миокарда компенсируется путем усиления симпатической активности за счет стимуляции ЦНС, вызываемой препаратом.
- У пациентов с сердечной недостаточностью может отмечаться значительное снижение сердечного выброса.

Центральная нервная система

- Увеличение церебрального кровотока.

Эффект концентрации, эффект «второго газа» и диффузионная гипоксия

Несмотря на низкий коэффициент растворимости кровь : газ, закись азота приблизительно в 20 раз лучше растворима в крови, чем кислород и азот. Во время индукции анестезии с использованием закиси азота в высокой концентрации объем закиси азота, переходящий в кровь легочных капилляров, значительно превышает объем азота, поступающего из крови в альвеолы. Как следствие, объем альвеол уменьшается, что сопровождается увеличением фракционной концентрации содержащихся в них газов.

Эффект концентрации заключается в диспропорциональном росте парциального давления анестетика в альвеолах и высокой скорости выравнивания альвеолярной концентрации N₂O с концентрацией во вдыхаемой смеси. Подобный эффект наблюдается только при использовании закиси азота, так как только этот анестетик используется в высоких концентрациях, и обусловлен он двумя процессами. Во-первых, быстрый захват N₂O (как описано выше) сопровождается увеличением концентрации ингаляционных анестетиков. Во-вторых, по мере поступления газа мертвого пространства в альвеолы (для заполнения их уменьшенного объема) происходит увеличение минутной вентиляции.

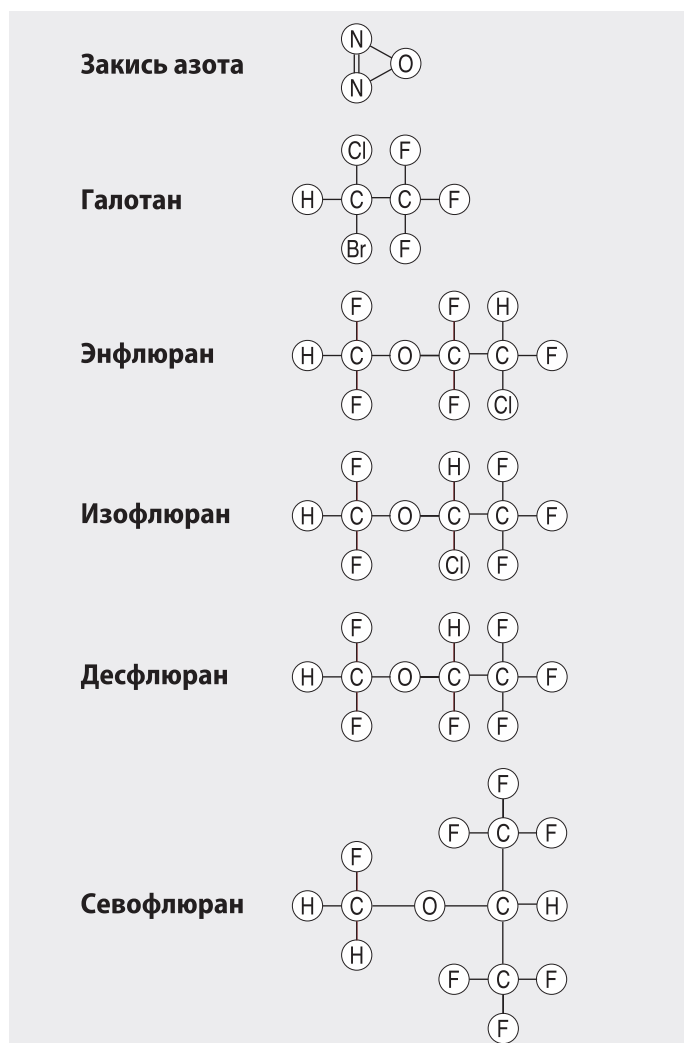


Рисунок 2. Структура ингаляционных анестетиков

Эффект «второго газа» является следствием концентрационных взаимодействий. Использование на фоне высокой концентрации закиси азота ингаляционных анестетиков ведет к повышению альвеолярной концентрации последних и снижению времени индукции.

Диффузионная гипоксия развивается как обратная сторона концентрационного эффекта. В конце анестезии, после прекращения подачи N_2O в контур ее объем занимает азот (смесь N_2O/O_2 замещается смесью N_2/O_2). Объем закиси азота, выделяющийся из легочных капилляров в альвеолы, будет больше объема азота, поступающего в капилляры из альвеол. Подобные изменения ведут к снижению концентрации кислорода в альвеолах. Если при этом не увеличить количество кислорода, поступающего в дыхательный контур, может развиваться диффузионная гипоксия.

Помимо описанных выше эффектов, протекающих на уровне альвеолярной мембраны, закись азота быстро проникает в любые воздухоносные пространства тела и увеличивает их объем. Это может вести к формированию пневмоторакса, воздушной эмболии, а также растяжению желудка и кишечника (например, препарат нежелательно использовать при кишечной непроходимости, сопровождающейся вздутием кишки. — Прим. редактора).

Токсичность

Закись азота окисляет ион кобальта, входящий в состав витамина B_{12} , что блокирует его активность в качестве кофактора фермента метионинсинтетазы. Кроме того, N_2O способна непосредственно блокировать этот фермент. В результате этих эффектов подавляется синтез метионина, тимидина, тетрагидрофолата и ДНК. При экспозиции в несколько часов N_2O уже может привести к мегалобластным изменениям в костном мозге, тогда как продолжительное использование этого анестетика может вызвать агранулоцитоз и неврологические расстройства, напоминающие подострую комбинированную дегенерацию миелиновых волокон спинного мозга вследствие хронического дефицита витамина B_{12} . Тератогенное влияние закиси азота было выявлено у крыс, но не подтверждено у человека. Несмотря на это, использование этого анестетика в первом триместре беременности не рекомендуется.

ГАЛОТАН

Галотан нестабилен на свету, вызывает коррозию некоторых металлов и адсорбируется резиной. Для предотвращения его распада с высвобождением свободного брома анестетик стабилизируется 0,01% тимолом.

Эффекты галотана

Дыхательная система

- Минутный объем вентиляции значительно снижается за счет уменьшения дыхательного объема, при этом нормальная реакция на гипоксию и гиперкапнию притупляется.
- Галотан имеет сладкий нераздражающий запах и может использоваться для индукции анестезии.
- Галотан также является бронходилататором и может использоваться при бронхиальной астме.

Сердечно-сосудистая система

- Брадикардия при анестезии галотаном обусловлена повышенным тонусом блуждающего нерва с угнетением синоатриального и атриовентрикулярного узлов.
- Галотан оказывает прямое кардиодепрессивное действие и понижает системное сосудистое сопротивление.
- Галотан повышает чувствительность сердца к действию катехоламинов, что может приводить к развитию аритмий. В связи с этим даже использование местных анестетиков с добавлением адреналина должно быть ограничено.

Центральная нервная система

- Галотан в большей степени, чем другие ингаляционные агенты, увеличивает церебральный кровоток. В свою очередь, это сопровождается ростом внутричерепного давления, но вместе с тем и значительным уменьшением потребности мозга в кислороде.

Метаболизм

- Более 25% галотана подвергается в печени окислению при участии ферментов группы цитохрома P_{450} , при этом основными продуктами метаболизма являются трифторуксусная кислота, а также ионы брома и хлора. Тем не менее, при развитии гипоксии печени преобладает восстановительный метаболизм, сопровождающийся образованием ионов фтора (F^-).

Токсичность

Возможны два варианта повреждения печени:

1. Обратимая форма — часто протекает субклинически и сопровождается повышением активности трансаминаз. Вероятно, этот тип повреждения связан с гипоксией печени.
2. Фульминантный некроз печени («галотановый гепатит») — трифторацетилхлорид ведет себя как гаптен, связываясь с протеинами гепатоцитов, и индуцирует синтез антител. Этот вариант диагностируется методом исключения, при этом факторы риска включают повторное применение галотана, ожирение, средний возраст и женский пол. Летальность достигает 50–75%. Частота развития у взрослых — один случай на 2500–35 000 анестезий.

Галотан не следует применять, если он уже использовался в течение предыдущих трех месяцев, если ранее отмечались побочные эффекты этого анестетика, или при сопутствующих заболеваниях печени.

ИЗОФЛЮРАН

Изофлюран находит широкое применение как ингаляционный агент для поддержания анестезии.

Эффекты изофлюрана

Дыхательная система

- Спонтанное дыхание угнетается более выражено по сравнению с галотаном, но в меньшей степени, чем при анестезии энфлюраном.
- Минутный объем вентиляции уменьшается, при этом частота дыхания и $PaCO_2$ растут.

- Изофлюран имеет резкий запах и может вызвать раздражение верхних дыхательных путей и задержку дыхания, поэтому не используется для ингаляционной индукции анестезии. В то же время этот анестетик вызывает некоторую бронходилатацию.

Сердечно-сосудистая система

- Основным эффектом является снижение периферического сосудистого сопротивления, которое компенсируется тахикардией. Отмечается незначительное снижение сократимости миокарда.
- Считалось, что анестезия изофлюраном может приводить к развитию синдрома «коронарного обкрадывания», при котором непораженные коронарные артерии расширяются, что приводит к перераспределению кровотока от пораженных участков в непораженные зоны с развитием ишемии миокарда. Вместе с тем последние исследования показывают, что при поддержании адекватной коронарной перфузии этот феномен не прослеживается.
- Изофлюран может оказывать кардиопротективное действие за счет изменения активности АТФ-зависимых калиевых каналов.

Центральная нервная система

- Из всех ингаляционных анестетиков изофлюран обеспечивает наилучшие условия для церебрального кровотока — при снижении потребности в кислороде наблюдается минимальное его увеличение.

Токсичность

- При использовании изофлюрана возможно образование угарного газа (СО) вследствие реакции CHF_2 группы анестетика и сухой натронной (или бариевой) извести. Энфлюран и десфлюран, рассмотренные ниже, имеют схожий недостаток.

ЭНФЛЮРАН

Использование энфлюрана на сегодняшний день ограничено ввиду наличия более современных анестетиков, обладающих лучшими характеристиками.

Эффекты энфлюрана

Дыхательная система

- Вызывает более значимую депрессию спонтанного дыхания, чем другие ингаляционные анестетики. Уменьшение минутного объема вентиляции сопровождается ростом PaCO_2 , при этом реакция на гиперкапнию угнетена.

Сердечно-сосудистая система

- Увеличивает частоту сердечных сокращений, при этом сердечный выброс, сократимость миокарда, системное сосудистое сопротивление и артериальное давление снижаются.

Центральная нервная система

- Создание высокой концентрации энфлюрана в присутствии гипокпапии ведет к возникновению варианта ЭЭГ-активности (пики и волны, 3 Гц), соответствующей картине большого судорожного припадка (*grand mal*). В связи с этим у пациентов с эпилепсией этот анестетик обычно не используется.

- По степени повышения церебрального кровотока и внутричерепного давления энфлюран стоит между галотаном и изофлюраном.

Метаболизм

- Только 2% энфлюрана метаболизируется ферментами системы цитохрома P_{450} . Ионы фтора образуются, но редко достигают концентраций, которые могут вызвать обратимую нефропатию (> 40 мкмоль/л). Использование этого анестетика у пациентов с почечной недостаточностью необходимо ограничить.

Токсичность

- Иногда вызывает повреждение печени.

ДЕСФЛЮРАН

У десфлюрана относительно низкая точка кипения ($23,5^\circ\text{C}$), что делает этот анестетик чрезвычайно летучим. Так как это значение близко к температуре во многих операционных, гарантировать полное насыщение пара при использовании стандартного испарителя невозможно. В силу этого используется специальный испаритель (Тес-6). Нагревание анестетика до 39°C под давлением 2 атм. обеспечивает точное дозирование. Низкий коэффициент растворимости кровь : газ, характерный для десфлюрана, обеспечивает быстрое наступление и прекращение анестезии. Эти качества делают десфлюран идеальным анестетиком для длительных операций, при которых необходимо раннее пробуждение для неврологической оценки пациента (нейрохирургия).

Эффекты десфлюрана

Дыхательная система

- Как и в случае с другими ингаляционными агентами, десфлюран вызывает рост PaCO_2 и уменьшение минутной вентиляции. Эти эффекты выражены сильнее, чем в случае с галотаном, но в меньшей мере, чем при анестезии изофлюраном и энфлюраном.
- Десфлюран имеет сильный запах и может провоцировать кашель и задержку дыхания, поэтому он не подходит для индукции анестезии.

Сердечно-сосудистая система

- По влиянию на гемодинамику напоминает изофлюран. При концентрациях > 1 МАК десфлюран может вызвать гипертензию и тахикардию.
- Необходимо с осторожностью использовать у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вызывает снижение сосудистого сопротивления в коронарном и церебральном бассейнах.

Метаболизм

- Метаболизируется менее 0,02% анестетика.

СЕВОФЛЮРАН

Эффекты севофлюрана

Дыхательная система

- Спонтанное дыхание предсказуемо угнетается, что сопровождается ростом PaCO_2 и уменьшением минутного объема вентиляции.
- Приятный запах и относительно низкий коэффициент растворимости кровь : газ делают севофлюран препаратом выбора для индукции анестезии.

Таблица 4. Эффекты ингаляционных анестетиков

Характеристика	Галотан	Изофлюран	Энфлюран	Десфлюран	Севофлюран
Влияние на сердечно-сосудистую систему					
Сократимость	↓↓↓	↓	↓↓	минимальное	↓
Частота сердечных сокращений	↓↓	↑↑	↑	↑↑	не влияет
Сосудистое сопротивление	↓	↓↓	↓	↓↓	↓
Артериальное давление	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓
Коронарное обкрадывание	нет	возможно	нет	нет	нет
Спланхничный кровоток	↓	не влияет	↓	не влияет	не влияет
Сенситизация к катехоламинам	↑↑↑	не влияет	↑	не влияет	не влияет
Влияние на дыхательную систему					
Частота дыхания	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Дыхательный объем	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓
PaCO ₂	не влияет	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑
Прочие эффекты					
Церебральный кровоток	↑↑↑	↑	↑	↑	↑
Потребность мозга в кислороде	↓	↓	↓	↓	↓
ЭЭГ-активность	подавление	подавление	эпилептиформная	подавление	подавление
Расслабление матки	умеренное	умеренное	умеренное	умеренное	умеренное
Потенцирование миоплегии	умеренное	значимое	значимое	значимое	значимое
Анальгезия	умеренная	умеренная	умеренная	умеренная	умеренная

Сердечно-сосудистая система

- Частота сердечных сокращений и сократимость миокарда не изменяются, но уменьшение системного сосудистого сопротивления ведет к снижению АД.
- Снижает сосудистое сопротивление в церебральном и коронарном бассейнах.

Центральная нервная система

- Существуют данные о том, что в сравнении с галотаном севофлюран чаще вызывает у детей делирий и возбуждение в послеоперационном периоде.

Метаболизм

- Севофлюран подвергается печеночному метаболизму системой цитохрома P₄₅₀ (2E1) в большей степени, чем другие часто используемые ингаляционные анестетики, за исключением галотана. В процессе метаболизма севофлюрана образуются гексафтороизопропанол и ионы неорганического фтора, однако нефротоксичность не наблюдалась даже при достижении плазменной концентрации F⁻ 50 мкмоль/л.

Токсичность

- Когда севофлюран используется в закрытом дыхательном контуре с натронной или бариевой известью (сорбенты), образуется ряд токсичных соединений (соединения А–Е). Из них только соединения А и В присутствуют в клинически значимых концентрациях. Результаты исследований на животных показали, что почечное повреждение может быть вызвано при концентрации 150–200 ppm. Однако в клинических исследованиях было выяснено, что даже при потоке свежего газа 250 мл/мин и длительности анестезии 5 часов пиковая концентрация соединения А составляет менее 20 ppm и не вызывает повреждения почек.

ЭФИР (ДИЭТИЛОВЫЙ ЭФИР)

Этот недорогой анестетик производится из сахарного тростника (этиловый спирт) и до сих пор используется

в отдельных лечебных учреждениях. Эфир является анестетиком выбора при проведении общей анестезии в условиях, где отсутствует медицинский кислород.

Эффекты эфира

Дыхательная система

- Эфир стимулирует дыхательную активность, лишь при высоких концентрациях происходит угнетение дыхания, а затем сердечной деятельности. Такие характеристики делают эфир относительно безопасным анестетиком, поэтому он продолжает использоваться в некоторых развивающихся странах.
- Эфир вызывает бронходилатацию, обладает анальгетической и миорелаксирующей активностью, поэтому может использоваться в качестве препарата для моноанестезии, в том числе при абдоминальных вмешательствах.
- Анестетик вызывает гиперсаливацию, в связи с чем желательна выполнение премедикации препаратами, подавляющими слюноотделение.
- Для эфира характерно медленное развитие и выход из анестезии. Он имеет неприятный запах и вызывает раздражение бронхиального дерева, что может замедлить индукцию в анестезию.

Сердечно-сосудистая система

- Сердечный выброс и АД, как правило, повышаются благодаря симпатомиметическому эффекту анестетика, связанному с высвобождением адреналина.

Другие эффекты

- Эфир обладает анальгетической активностью.
- Частота развития послеоперационной тошноты и рвоты при использовании эфира выше по сравнению с другими анестетиками. Частота развития этих осложнений напрямую зависит от концентрации анестетика и уменьшается при проведении анестезии эфиром на фоне применения миорелаксантов.

- Эфир не вызывает значимого расслабления матки, что особенно важно при кесаревом сечении. Плод переносит препарат хорошо, а матка не теряет способности к сокращению. В случаях преэклампсии и эклампсии эфир лучше не использовать из-за его симпатомиметической активности.

Побочные эффекты

Эфир взрывоопасен при контакте с кислородом и легко воспламеняется на воздухе. Возгорание возможно при воздействии открытого пламени или электрической искры, в частности, при диатермии или статическом разряде. Пары эфира могут воспламеняться в организме пациента (в дыхательных путях или желудке), а также на расстоянии до 25 см от испарителя и контура аппарата. Необходимо удалять отработанные газы во избежание контакта эфира с аппаратом диатермии или другими электрическими приборами, которые могут искрить. Если конец шланга для отведения газов находится на полу (вдали возможных источников зажигания), тяжелые пары эфира будут оставаться у поверхности пола, при этом персонал может не чувствовать его запаха.

КСЕНОН

Ксенон (Xe) — инертный газ. Он не имеет запаха и присутствует в атмосфере в минимальных количествах. Получается путем фракционной перегонки воздуха. Этот анестетик имеет высокую МАК и крайне низкий коэффициент растворимости кровь : газ, что объясняет быстрое наступление анестезии и пробуждение, по скорости которых Xe превосходит десфлюран и закись азота. Ксенон также обладает хорошей анальгетической активностью и не подвержен метаболизму. Высокая стоимость производства ограничивает его использование рамками научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *British Journal of Pharmacology* (2006); **147**: S72–81.
2. Calvey TN, Williams NE. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists, 4th Ed. Blackwell Science 2001.
3. Peck TE, Hill SA, Williams M. Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care, 2nd Ed. Greenwich Medical Media Ltd. 2003.

Фармакология миорелаксантов и ингибиторов холинэстеразы

Доминик О'Коннор*, Карл Гвинатт

* E-mail: Dominic.O'Connor@health.was.gov.au

ВВЕДЕНИЕ

Миорелаксанты (МР) используются при анестезии для блокады нейромышечной передачи и обеспечивают расслабление скелетной мускулатуры. Введение этих препаратов позволяет анестезиологу выполнить интубацию трахеи, облегчает вентиляцию и обеспечивает оптимальные условия для хирургического вмешательства, например при лапаротомии.

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ И СУКСАМЕТОНИУМ

Суксаметоний (суксаметониум, сукцинилхолин) является единственным представителем группы деполяризирующих МР, используемым в современной клинической практике. Структурно он представляет собой две соединенных вместе молекулы ацетилхолина (АХ) и действует как агонист никотиновых рецепторов. Суксаметоний связывается с двумя α -субъединицами рецептора, что имитирует эффект АХ и ведет к деполяризации мембраны. Процесс деполяризации сопровождается мышечным сокращением, которое быстро развивается и клинически проявляется в виде фасцикуляций (мышечных подергиваний). После деполяризации мембраны, для того чтобы она могла повториться, должен произойти сброс мембранного потенциала. До наступления следующей деполяризации скелетная мышца остается в состоянии вялой релаксации.

При введении внутривенно в дозе 1,0–1,5 мг/кг суксаметоний уже спустя 60 секунд вызывает глубокий нейромышечный блок, что превышает скорость наступления эффекта любого из других доступных МР. Как правило, нейромышечный блок разрешается спонтанно приблизительно через 10 минут. Суксаметониум блокирует фазу I нейромышечного проведения, что характеризуется отсутствием затухания и посттетанического облегчения при периферической нейростимуляции. Препарат претерпевает быстрый гидролиз при участии холинэстеразы плазмы с образованием сукцинилмонохолина и холина. Для предупреждения спонтанного гидролиза препарат должен храниться при температуре 4 °С.

Для обеспечения продленной нейромышечной блокады суксаметоний может использоваться в виде инфузии, хотя этот метод не особенно популярен. Обычно для этого 500 мг препарата разводят в 500 мл физиологического раствора (0,1% раствор), при этом скорость введения подбирается для достижения необходимой степени миорелаксации (обычно 5–15 мг/кг/час, или 5–15 мл/кг/час). При использовании сукцинилхолина в виде продленной инфузии необходимо предварительное введение атропина.

Суксаметоний может быть введен внутримышечно в дозе 3–5 мг/кг, при этом по сравнению с внутривенным введением его эффект развивается значительно позднее. Внутримышечный путь введения обычно используется только у младенцев, когда венозный путь введения недоступен.

Показания и побочные эффекты

Среди всех миорелаксантов суксаметоний отличается наиболее быстрым наступлением эффекта и наибольшей его предсказуемостью. Кроме того, эффект препарата носит весьма кратковременный характер: восстановление начинается приблизительно с 4-й минуты и завершается к 10-й. Такие характеристики делают суксаметоний препаратом выбора при необходимости быстро выполнить интубацию трахеи, например, в экстренных ситуациях, или в случаях, когда на фоне риска аспирации требуется быстрая последовательная индукция. Препарат также будет показан при необходимости в быстром восстановлении нейромышечной функции. Суксаметоний может оказывать следующие побочные эффекты:

Брадикардия

- Развивается вследствие стимуляции мускариновых рецепторов синоатриального узла сердца.
- Брадикардия более характерна для детей и чаще развивается после повторного введения препарата или его использования в высоких дозах.

Содержание

Миорелаксанты (нейромышечные блокаторы) относятся к четвертичным аммониевым соединениям и по своей структуре близки к ацетилхолину. Действие этих препаратов реализуется главным образом на уровне постсинаптической части никотиновых рецепторов нейромышечного соединения. В отношении никотиновых рецепторов миорелаксанты могут выступать как в роли агонистов (деполярирующие миорелаксанты), так и антагонистов (недеполярирующие миорелаксанты). Блокаторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), также известные под названием «антихолинэстеразные средства», используются для прекращения действия недеполярирующих миорелаксантов. Эти препараты повышают концентрацию ацетилхолина в области нейромышечного соединения за счет подавления ферментативной активности АХЭ.

Dominic O'Connor

Consultant Anaesthetist,
Royal Perth Hospital
Australia

Carl Gwinnutt

Consultant Anaesthetist,
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK

Повышение внутриглазного давления

- При использовании суксаметония у пациентов с проникающим ранением глаза существует теоретическая опасность вытекания стекловидного тела.
- Риск побочных эффектов, связанных с применением суксаметония, должен быть сопоставлен с риском аспирации желудочного содержимого при экстренной анестезии.

Мышечные боли

- Встречаются довольно часто, особенно у молодых, физически развитых людей, при ранней активизации после вмешательства.
- Следует сразу отметить, что ни один из методов профилактики не позволяет полностью предупредить мышечные боли. Существуют различные приемы, направленные на снижение частоты этого осложнения, например прекураризация. Прекураризация заключается в назначении малой дозы недеполяризующего миорелаксанта, по меньшей мере, за три минуты до введения суксаметониума. Прекураризация не рекомендована для повседневного использования в анестезиологической практике.

Гиперкалиемия

- Введение суксаметониума сопровождается повышением плазменной концентрации калия на величину около 0,5 ммоль/л. При наличии у пациента исходной гиперкалиемии дальнейшее увеличение концентрации калия может сопровождаться риском аритмии и остановки кровообращения.
- Опасное для жизни повышение концентрации калия вследствие введения суксаметониума может наблюдаться у пациентов с ожогами, миодистрофиями и повреждением спинного мозга, что может быть связано с пролиферацией экстрасинаптических рецепторов (расположенных за пределами нейромышечного соединения) при этих состояниях.
- Использование суксаметониума в течение первых 2–3 суток после тяжелой ожоговой травмы считается безопасным.

Повышение давления в желудке

- При введении суксаметониума возникает повышение давления в просвете желудка. Вместе с тем одновременное повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера будет противостоять изгнанию желудочного содержимого и регургитации.

Фаза II блока

- Феномен второй фазы блока может развиваться вследствие введения суксаметониума в высокой дозе или в результате повторных введений препарата.
- Характеризуется продленной блокадой, при которой периферическая нейростимуляция сопровождается затуханием амплитуды подергиваний при тесте с четырехразрядной импульсацией, а также посттетаническим облегчением.

Анафилаксия

- Более 50% случаев анафилактических реакций, связанных с использованием миорелаксантов, возникают в результате введения суксаметония.

Продленный блок вследствие сниженной активности холинэстеразы плазмы

- Продленный блок может быть связан с наследственными или приобретенными причинами.
- Наследственные причины продленной блокады в ответ на суксаметониум связаны с образованием атипичной плазменной холинэстеразы. Структура этого фермента определяется генетической информацией, локализованной в 3-й хромосоме. В норме этот ген описывается как типичный (94% гомозигот популяции). Существует несколько вариантов обычного гена, среди которых наиболее распространены следующие три: атипичный, молчаливый (скрытый) и фторустойчивый. У лиц с вариантными генами образуется атипичная холинэстераза, что проявляется развитием продленного нейромышечного блока после однократного введения суксаметониума. Длительность такого блока варьирует от 30 минут (например, у лиц, гетерозиготных по атипичному гену) до нескольких часов (например, у гомозигот по молчащему гену).
- Приобретенные причины включают сниженное образование фермента, что может быть следствием заболеваний печени, карциноматоза, беременности или голодания (гипопротеинемические состояния), сердечной и почечной недостаточности, а также ожоговой болезни. Использование ряда препаратов, таких как этomidат, эфирные местные анестетики, метотрексат, ремифентанил и эсмолол, ведет к снижению активности холинэстеразы плазмы.

Злокачественная гипертермия

- Суксаметониум является триггером этого крайне опасного состояния, в связи с чем его использование абсолютно противопоказано у пациентов группы риска.

НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Недеполяризующие миорелаксанты действуют как конкурентные антагонисты АХ на уровне постсинаптических никотиновых рецепторов. Они связываются с одной или обеими α -субъединицами рецептора и препятствуют деполяризации мембраны в ответ на стимуляцию АХ. Связывание антагонистов и рецепторов носит обратимый характер, при этом возникают повторные эпизоды диссоциации и ассоциации. Нейромышечная блокада начинает развиваться, когда заблокировано 70–80% рецепторов, тогда как для формирования полного блока должно быть занято 90% рецепторов.

Считается, что недеполяризующие МР также воздействуют на пресинаптические рецепторы нейромышечного соединения. Стимуляция пресинаптических рецепторов АХ обычно сопровождается дальнейшей мобилизацией медиатора, что необходимо при возрастающей частоте стимуляции. Недеполяризующие МР ингибируют этот тип рецепторов с подавлением выше-названного феномена.

При оценке блока при помощи периферической нейростимуляции наблюдается характерный ответ. Тест с четырехразрядной импульсацией (*train of four*, TOF)

демонстрирует затухание амплитуды подергиваний или тетанический паттерн стимуляции. Затухание связано с тем, что эти препараты оказывают влияние и на пресинаптические рецепторы, что ведет к ограничению доступности АХ при повторной нейростимуляции. Еще одной характерной чертой нейромышечной блокады, вызванной недеполяризирующими МР, является посттетаническое ослабление нейромышечной передачи, что связано с повышением количества АХ в синапсе нейромышечного соединения после тетанической стимуляции.

Недеполяризирующие МР не подвержены метаболизму на уровне нейромышечного соединения, поэтому разрешение блока связано с дилуционным убыванием их концентрации (вымыванием с рецепторов). Эти препараты высоко ионизированы и водорастворимы, в связи с чем их объем распределения приближается к объему плазмы и внеклеточной жидкости. Выделяют две группы недеполяризирующих МР — производные бензилизохинолиниума и аминостероиды.

Производные бензилизохинолиниума

Эти препараты имеют две четвертичные аммониевые группы, соединенные цепью метиловых остатков. Они более подвержены распаду в плазме и чаще вызывают высвобождение гистамина (гистаминолиберация). К этой группе относятся такие препараты, как тубокурарин, атракуриум, цисатракуриум и мивакуриум.

Тубокурарин

- Тубокурарин — препарат, характеризующийся длительным наступлением эффекта и также длительным временем действия (см. таблицу 1). Вызывает значимое высвобождение гистамина с развитием гипотензии и тахикардии.
- При введении высоких доз препарата может развиться ганглионарная блокада.
- Тубокурарин экскретируется главным образом в неизменном виде с мочой, а также с желчью. Время действия препарата увеличивается при почечной недостаточности. В настоящее время препарат вытеснен из использования прочими, более безопасными, МР (в Великобритании и в России в настоящее время недоступен).

Атракуриум

- Препарат представляет собой смесь, состоящую из 10 стерео- и геометрических изомеров. Скорость наступления эффекта и длительность действия промежуточные. Атракуриум вызывает высвобождение гистамина, но не оказывает непосредственного влияния на сердечно-сосудистую систему.
- Метаболизм препарата протекает за счет **деградации Хофманна** (спонтанный гидролиз при температуре тела. — Прим. редактора), а также путем эфирного гидролиза в плазме. Благодаря такому механизму элиминации длительность действия препарата не зависит от функции печени и почек.

Цисатракуриум

- Этот препарат представляет собой R-цис-изомер атракуриума. Эта форма составляет порядка 15%

от исходной смеси изомеров (атракуриум). Цисатракуриум в четыре раза мощнее атракуриума при большей продолжительности действия.

- В отличие от атракуриума препарат не вызывает гистаминолиберации. Метаболизируется путем деградации Хофманна и не накапливается при почечной недостаточности.

Мивакуриум

- Мивакуриум является короткодействующим миорелаксантом (около 15 минут), что делает его потенциально полезным при выполнении кратковременных процедур и вмешательств. Препарат представляет собой рацемическую смесь трех изомеров, которые гидролизуются холинэстеразой плазмы.
- При введении в дозе более 0,2 мг/кг мивакуриум вызывает высвобождение гистамина, что может вызвать выраженную гипотензию.
- Как и в случае с суксаметонием, длительность действия мивакуриума увеличивается у пациентов с атипичной холинэстеразой плазмы.

Аминостероидные производные

Все аминостероидные миорелаксанты обладают по меньшей мере одной четвертичной аммониевой группой, соединенной со стероидным «ядром» молекулы. Для этих препаратов не свойственна гистаминолиберация. Перед окончательной экскрецией аминостероидные МР большей частью метаболизируются в печени и почках.

Панкурониум

- Панкурониум стал первым представителем группы аминостероидов в клинической практике, который характеризуется медленно наступающим и продолжительным действием.
- Не вызывает высвобождения гистамина, но оказывает слабый симпатомиметический эффект, что проявляется тахикардией.
- Подвергается частичному деацетилированию в печени с образованием метаболита, обладающего миорелаксирующими свойствами. Частично экскретируется с мочой в неизменном виде. Действие удлиняется при дисфункции печени и почек.

Векурониум

- Векурониум структурно близок к панкурониуму, однако отличается более быстрым наступлением эффекта и более короткой (промежуточной) продолжительностью действия. Препарат не вызывает гистаминолиберации и не оказывает действия на сердечно-сосудистую систему.
- В печени векурониум метаболизируется с образованием активных метаболитов, которые затем экскретируются с желчью и мочой.
- Нестабилен в растворе и хранится в сухом виде (перед использованием препарат разводят водой).

Рокурониум

- Этот моночетвертичный амин отличается наиболее быстрым наступлением эффекта среди всех клинически доступных недеполяризирующих МР.

Таблица 1. Дозировка, скорость наступления эффекта и продолжительность действия различных миорелаксантов

Препарат	Доза (мг/кг)	Начало действия (мин)	Продолжительность (мин)
Сукцинилхолин	1,0–1,5	< 1	5–10
Тубокурарин	0,5	3–5	30–50
Атракуриум	0,5	2–3	20–30
Цисатракуриум	0,1	2–3	30–40
Мивакуриум	0,15–0,20	2–3	10–20
Панкурониум	0,1	3–5	40–60
Векурониум	0,1	2–3	20–30
Рокурониум	0,6	1–2	30–40

- Адекватные условия для интубации трахеи достигаются через 60–90 секунд после введения рокурониума в индукционной дозе 0,6 мг/кг. Рокурониум характеризуется промежуточной продолжительностью действия, метаболизируется в печени и экскретируется с желчью.
- Препарат оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему и не вызывает гистаминолиберации, однако при его использовании наблюдается более высокая частота анафилактических реакций, чем при использовании других аминостероидных МР.

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Антихолинэстеразные препараты (также известны как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, АХЭ) — препараты, подавляющие ферментативную активность АХЭ на уровне нейромышечного соединения. Ингибирование АХЭ ведет к снижению распада АХ и усиливает его действие.

Ингибиторы АХЭ используются в анестезиологии для прекращения действия недеполяризующих МР (реверсия блока, декураризация). Реверсия миорелаксации, как правило, проводится в конце вмешательства и не должна предприниматься до тех пор, пока не началось спонтанное разрешение блока. Преждевременное назначение ингибиторов АХЭ может оказаться неэффективным в связи с тем, что большое число рецепторов все еще заблокировано. Реверсия МР промежуточной длительности действия может проводиться по меньшей мере спустя 20 минут от последнего введения препарата. При использовании периферической нейростимуляции попытка декураризации может быть предпринята, если ТОФ-тест демонстрирует наличие по меньшей мере двух сокращений в серии (из четырех возможных). Наиболее надежным признаком того, что блок полностью устранен при помощи ингибиторов АХЭ, является устойчивый ответ на тетаническую стимуляцию (т. е. затухания ответа не наблюдается). Вместе с тем тетаническая стимуляция может быть болезненной при проведении у пациентов, находящихся в сознании. Клинические признаки адекватного устранения нейромышечного блока включают способность поднять голову от поверхности стола (кровати) и удерживать ее в поднятом состоянии в течение 5 секунд. Тем не менее клиническая оценка является менее надежной, чем указанные инструментальные тесты.

Ингибиторы АХЭ будут усиливать блок фазы I, вызванный депполяризующими МР, в связи с чем эти препараты не могут устранить блок, вызванный суксамето- ниумом.

Побочные эффекты антихолинэстеразных препаратов

Ингибиторы АХЭ вызывают накопление АХ, что ведет к усиленной стимуляции мускариновых рецепторов. Избыточная стимуляция может вызвать брадикардию, миоз, диспепсию, тошноту, бронхоспазм, усиление бронхиальной секреции, потливость и саливацию. В связи с этим для минимизации подобных нежелательных изменений вместе с ингибиторами АХЭ назначают блокаторы М-рецепторов, такие как гликопиррониум (гликопирролат) или атропин.

Антихолинэстеразные препараты

Неостигмин

- Этот представитель ингибиторов АХЭ наиболее широко используется в анестезиологии. Неостигмин представляет собой водорастворимое четвертичное аммониевое соединение, которое способно обратимо связываться с эстеразной группой АХЭ, что делает фермент неактивным приблизительно на протяжении 30 минут.
- Неостигмин вводится внутривенно болюсно в дозе 0,05 мг/кг (максимально до 5 мг) вместе с гликопиррониумом (0,01 мг/кг) или атропином (0,02 мг/кг). Эффект неостигмина развивается приблизительно через 2 минуты с достижением максимума на 5–7-й минуте. Препарат экскретируется в неизменном виде почками; период полувыведения составляет около 45 минут.

Эдрофониум

- Этот препарат образует ионную связь с анионной группой АХЭ. Связь носит обратимый характер, она весьма кратковременна и распадается всего за несколько минут.
- Эдрофониум используется для проведения диагностического теста при подозрении на миастению (*myasthenia gravis*). При этом аутоиммунном заболевании увеличение количества АХ, вызванное препаратом, вызывает транзиторное усиление мышечной силы.
- Эдрофониум редко применяется для реверсии эффекта недеполяризующих МР, поскольку его эффект носит кратковременный характер, при этом после начальной декураризации блок может вновь усиливаться (рекураризация).

Пиридостигмин

- Этот препарат отличается от неостигмина более поздним началом действия, однако продолжительность его действия составляет несколько часов. Препарат часто используется для лечения миастении.

Физостигмин

- Так же, как неостигмин и пиридостигмин, физостигмин обратимо действует на эстеразный центр АХЭ.
- Физостигмин лучше растворим в жирах, чем другие представители этой группы. Он всасывается из ЖКТ и пересекает гематоэнцефалический барьер.

Фосфорорганические соединения

- Представители этой группы могут встречаться среди пестицидов и боевых отравляющих средств.
- Фосфорорганические соединения образуют необратимую связь с АХЭ, при этом восстановление может произойти только после образования новых молекул фермента, что занимает длительное время — до

нескольких недель. Отравление сопровождается саливацией, обильным потоотделением, брадикардией, бронхоспазмом и мышечной слабостью.

- Терапия включает введение атропина и поддерживающие мероприятия.

ПРОЧИЕ «РЕВЕРСИВНЫЕ» ПРЕПАРАТЫ

Сугаммадекс (торговое название BridionTM. — *Прим. редактора*) — новый препарат, разработанный для селективного устранения эффектов аминостероидных МР, в частности рокурониума (ЭсмеронTM). Являясь высокомолекулярным циклодекстриновым соединением, сугаммадекс быстро связывает рокурониум и прекращает его эффект.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Pete Ricketts. Malignant hyperthermia. *Update in Anaesthesia* 2008; **24**: 13–17.
2. Ackroyd C, Gwinnutt C. Physiology of the neuromuscular junction. *Update in Anaesthesia* (2008); **24**: 38–40.

Парацетамол: три способа введения

Крис Осье*, Ники Босли и Квентин Мильнер

* E-mail: chrisocier@hotmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Сравнительно высокая стоимость, медленное наступление эффекта и вариабельная биодоступность делают ректальные формы парацетамола менее привлекательными на фоне внутривенных препаратов.

Принимая в расчет схожую стоимость, внутривенный парацетамол должен рассматриваться как более эффективная форма по сравнению с суппозиториями в тех ситуациях, когда пероральное назначение невозможно. Также внутривенное введение может быть выгодным в тех случаях, когда необходимо быстрое наступление анальгезии, поскольку в этом случае таблетированная форма может не дать нужного эффекта. Пероральные формы парацетамола являются простым и хорошо переносимым анальгетиком, однако для создания необходимой ранней концентрации препарата в плазме могут потребоваться более высокие, чем обычно, дозы. Внутривенное введение позволяет быстро достигнуть терапевтической концентрации. В дальнейшем концентрация может поддерживаться при помощи абсорбции пероральных форм препарата из ЖКТ.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Несмотря на то, что о великолепных анальгетических свойствах парацетамола известно уже более ста лет, механизм его действия остается по-прежнему неясным и остается предметом активного изучения. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП), чьи анальгетический и противовоспалительный эффекты, как полагают, реализуются через блокаду ферментов циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-1, ЦОГ-2), парацетамол относится к слабым противовоспалительным препаратам с полным отсутствием побочных эффектов, обусловленных блокадой ЦОГ. Экспериментальные исследования показали, что при наличии в окружающих тканях невысоких концентраций арахидоновой кислоты и перекисей парацетамол способен блокировать и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. При повышении же внеклеточных концентраций этих соединений на фоне воспаления, например

при ревматоидном артрите, наблюдается резкое снижение противовоспалительной и антиагрегационной активности парацетамола *in vivo*.¹

Показано, что парацетамол проявляет свой анальгетический эффект за счет молекулярных механизмов, не имеющих отношения к циклооксигеназному пути. В головном и спинном мозге парацетамол связывается с арахидоновой кислотой с образованием N-арахидонофеноламина (AM404).² AM404 является известным активатором систем капсаициновых (TRPV₁) и канабиноидных (CB₁) рецепторов, отвечающих в центральной нервной системе как раз за анальгетический ответ. Этот механизм действия также может объяснить и жаропонижающий эффект парацетамола, реализуемый, как известно, за счет блокады синтеза простагландинов в мозговых структурах.³ В эксперименте на крысах было обнаружено, что при лихорадке уровень простагландинов в ликворе повышается. После назначения парацетамола наряду со снижением температурной реакции снижается и концентрация простагландинов в ликворе.⁴ Однако и на сегодняшний день данная связь остается пока лишь гипотезой.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ни для кого не секрет, что парацетамол обладает великолепными анальгетическими свойствами и характеризуется наилучшим из всех анальгетиков профилем безопасности. В одном из недавних кохрэйновских систематических обзоров проведен анализ 47 исследований, посвященных терапии послеоперационной боли парацетамолом. Суммарно результаты применения пероральной формы препарата были проанализированы у 4186 пациентов. Авторы установили, что показатель NNT (*number needed to treat* — число пациентов, которое необходимо пролечить препаратом для достижения одного желаемого результата) у парацетамола для достижения 50% снижения интенсивности болевого синдрома более чем на 4–6 часов составлял 3,8 (95%

Содержание

Парацетамол широко применяется при лечении острой и хронической боли. Пероральная и ректальная формы парацетамола в клинике используются уже давно, и вот относительно недавно стала доступной и внутривенная его форма. В этой статье представлены основные пути назначения этого анальгетика и обсуждаются преимущества каждого из них в периоперационном периоде.

Chris Oscier
Specialist Trainee

Nicki Bosley
Specialist Trainee

Quentin Milner
Consultant,
Department of
Anaesthesia
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Exeter EX2 5DW,
UK

NNT (number needed to treat) — показатель, отражающий возможные результаты терапии, использованной в клиническом исследовании. Он показывает то число пациентов, которое необходимо оценить для получения одного желаемого результата.

95%-й доверительный интервал свидетельствует о надежности результатов исследования. Если повторить данное исследование 100 раз, то в 95 случаях будет получен результат в пределах данного доверительного интервала. Большие исследования дают более узкие доверительные интервалы, которые будут более точно отражать действительность. Общепринятым уровнем достоверности, свидетельствующим о том, что результаты исследования отражают истинный лечебный эффект, является именно 95% (не больше и не меньше).

Плацебо — фармакологически инертное вещество, которое может оказать лечебное действие, основанное исключительно на силе внушения. Данный феномен известен как «эффект плацебо». В исследованиях фармакологические эффекты препаратов оцениваются при сравнении их с плацебо.

доверительный интервал 3,4–4,4).⁵ Также не было выявлено разницы в частоте развития побочных эффектов между парацетамолом и плацебо.

Побочные эффекты при использовании парацетамола возникают крайне редко, они обычно незначительны и имеют преходящий характер. К примеру, при применении его в обычных терапевтических дозах частота развития печеночной дисфункции составляет менее 1 случая на 500 000.⁶ Известно лишь два противопоказания для назначения парацетамола: гиперчувствительность к препарату и тяжелая печеночная недостаточность. Препарат отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий. Безопасно его применение и у кормящих грудью женщин. Как было показано, парацетамол имеет сходную с ибупрофеном и диклофенаком анальгетическую активность при полостных операциях и в ортопедии⁷ и обладает **опиоидсберегающим эффектом**, т. е. способен значительно уменьшить послеоперационный расход наркотических анальгетиков.⁸

ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

Известно, что при плазменной концентрации 10–20 мкг/мл парацетамол вызывает жаропонижающий эффект. Вместе с тем концентрация препарата, необходимая для обеспечения анальгетического эффекта, точно не определена.⁹ В одном исследовании, в котором 120 детям после тонзилэктомии назначали парацетамол перорально или в свечах, было показано, что необходимая для снижения и поддержания боли на уровне менее 4 баллов из 10 концентрация препарата должна быть равной 10 мкг/мл.¹⁰ Вместе с тем есть сообщения как о более высоких, так и о более низких концентрациях, требующихся для адекватного обезболивания.^{11, 12} Существует определенная разница в скорости абсорбции и времени достижения пиковой концентрации парацетамола в плазме при его пероральном, ректальном и внутривенном назначении. Адекватной плазменной концентрации препарата можно добиться при любом пути введения, но все же внутривенная инфузия позволяет достичь необходимого уровня за более короткое время.

Пероральный прием

После приема внутрь парацетамол быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Препарат

незначительно подвергается эффекту первичного прохождения через печень (см. сноску). Биодоступность парацетамола при пероральном применении составляет 63–89%. В двух недавних исследованиях сравнивалось пероральное и внутривенное введение препарата. Так, например, в исследовании, включавшем 35 пациентов, оперированных в стационаре одного дня, продемонстрировано, что внутривенный пропарацетамол (внутривенное пролекарство парацетамола) обеспечивает более быстрое и предсказуемое достижение необходимой плазменной концентрации парацетамола, чем пероральная форма препарата.¹¹

В течение первых 80 минут у всех пациентов оценивали плазменную концентрацию парацетамола после внутривенного введения 2 г и после перорального приема 1 или 2 г. Было установлено, что при внутривенном введении концентрация препарата в крови достигает средних значений терапевтического диапазона уже через 20 минут. При пероральном приеме препарата выявлена значительная вариабельность и непредсказуемость начального этапа фармакокинетики парацетамола. У пациентов, получавших 1 г препарата перорально, за 80 минут не удавалось достичь необходимого плазменного уровня, а средняя плазменная концентрация парацетамола при этой дозе была субтерапевтической. При пероральном приеме 2 г парацетамола средняя терапевтическая концентрация достигается через 40 минут, что подтверждает, что при таком режиме применения препарата начальная доза уменьшает время достижения необходимой терапевтической концентрации.¹²

Клинически эти различия показывают, что при внутривенном введении парацетамола анальгетический эффект развивается наиболее быстро. Внутривенный парацетамол значительно быстрее купировал болевой синдром по сравнению с пероральным.¹³ Среднее время наступления обезболивания при инфузии пропарацетамола составляло 8 минут, в то время как при пероральном применении оно равнялось 37 минутам. Максимальный же анальгетический эффект при внутривенном введении препарата развивался через 15 минут, а при пероральном — только через час.

Ректальное введение

Абсорбция парацетамола при его ректальном применении более непредсказуема. При использовании свечей биодоступность парацетамола составляет от 24 до 98%.

Эффект первичного прохождения заключается в том, что лекарственный препарат, принятый перорально, абсорбируясь в кишечнике, поступает в портальную систему и затем в печень, где может частично метаболизироваться еще до достижения им цели. Первичному прохождению не подвергаются препараты, назначаемые сублингвально, внутримышечно или внутривенно.

Пероральная биодоступность отражает то количество от общей, принятой перорально дозы препарата, которое достигает системного кровотока, при сравнении с той же дозой, введенной внутривенно. Биодоступность внутривенно вводимых препаратов равна 100%.

Пропрепарат — неактивная форма препарата, которая переводится в организме пациента в активную форму. Обеспечивает возможность введения препаратов, которые при системном введении в активной форме могут проявлять токсичность.

Вариабельность скорости и степени абсорбции парацетамола в свечах, как полагают, зависит от ряда факторов, и прежде всего — от вида и свойств используемых свечей. Липофильная основа свечей обеспечивает лучшую биодоступность парацетамола, чем гидрофильная. Скорость абсорбции парацетамола также зависит от размера, количества использованных свечей и количества самого препарата в свече.¹⁴ Уровень рН в прямой кишке также оказывает влияние на абсорбцию парацетамола за счет изменения степени диссоциации и соответственно способности препарата к трансмембранному проникновению. У детей рН прямой кишки может варьировать от 7,8 до 11,4. Степень же диссоциации парацетамола при таком диапазоне рН равна 2–99%.¹⁵

В большом числе исследований показано, что время достижения терапевтической концентрации парацетамола в плазме при ректальном его назначении значительно больше, чем при пероральном или внутривенном применении. При применении препарата у здоровых добровольцев в дозах 15 мг/кг, 25 мг/кг, 35 мг/кг и 45 мг/кг было установлено, что только дозы 35 мг/кг и 45 мг/кг обеспечивают поддержание плазменной концентрации препарата выше минимального терапевтического уровня (10 мкг/мл) на протяжении длительного промежутка времени (5,5 и 6 часов в среднем соответственно).¹⁶ Данное значение концентрации достигалось не ранее, чем через 1–2 часа. При дозе 15 мг/кг средние значения концентрации парацетамола в плазме на протяжении всего периода наблюдения не превышали 10 мкг/мл, тогда как при использовании 25 мг/кг средние концентрации парацетамола в плазме поддерживались в пределах нижних границ терапевтического диапазона. Риска развития передозировки при применении максимальной нагрузочной дозы (45 мг/кг) не было, поскольку наиболее высокая концентрация препарата в плазме, отмеченная в ходе исследования, составляла 25 мкг/мл, что существенно меньше 120 мкг/мл, общепринятой токсической границы.

В исследовании, проведенном на 23 детях, оперированных в клинике общей хирургии, свечи с парацетамолом вводились каждые 6 часов (доза 25 мг/кг). Результаты исследования показали значительную вариабельность как скорости абсорбции, так и плазменной концентрации препарата.¹⁵ Среднее время, необходимое для достижения 90% уровня устойчивой концентрации, составило 11,4 часа.

В одном рандомизированном исследовании, включавшем 48 пациентов, оперированных на сердце¹⁷, половина больных получала парацетамол внутривенно, а другой половине он назначался в свечах. При внутривенном введении 1 г парацетамола плазменная концентрация достигала своего пикового значения в 14,4 мкг/мл в течение 20 минут, в то время как после применения 1 г парацетамола в свечах средняя плазменная концентрация через 80 минут была всего лишь 1,2 мкг/мл. Даже после третьей дозы парацетамола в свечах не было достигнуто стабильной плазменной концентрации в пределах терапевтического диапазона. Аналогичным образом при сравнении пероральной и ректальной форм

парацетамола у 24 женщин после малых лапароскопических гинекологических операций было установлено, что при ректальном использовании 2 грамм препарата средняя плазменная концентрация через 4 часа была ниже минимального аналгетического уровня и составляла 8,4 мкг/мл при диапазоне 4,2–16,3 мкг/мл.¹⁸

Медленное достижение терапевтического уровня плазменной концентрации при ректальном назначении парацетамола исключает применение данного способа в качестве метода выбора для раннего послеоперационного периода. Hein *et al.* провели двойное слепое рандомизированное исследование, включившее 140 женщин, подвергающихся прерыванию беременности.¹⁹ После вмешательства пациентки были рандомизированы на две группы. У одних ректально использовали парацетамол в дозе 1 г, в другой группе пациентки получали свечи с плацебо. Между группами не было выявлено достоверной разницы ни в выраженности болевого синдрома после операции, ни в потребности в дополнительном обезболивании, ни во времени выписки из стационара.

Внутривенное введение

Парацетамол для внутривенного введения прежде был доступен в виде своего пропрепарата пропацетамола. Пропацетамол используется во Франции с 1985 года. Он представляет собой водорастворимый порошок, чей раствор при внутривенном введении немедленно подвергается гидролизу плазменными эстеразами с образованием парацетамола и диэтилглицина. Из одного грамма пропацетамола образуется 0,5 г парацетамола.

Аналгетические свойства пропацетамола хорошо известны. В двойном слепом исследовании, 200 женщин, перенесших гинекологические операции, были рандомизированы на две группы. В одной группе использовали двукратное введение пропацетамола в дозе 2 г, а во второй группе применяли 30 мг кеторолака.²⁰ Дополнительно в каждой из групп использовали внутривенную аналгезию морфином (контролируемую пациентом). Оценка велась на протяжении первых 12 часов после операции. Было выявлено, что эффект пропацетамола сопоставим с кеторолаком и в отношении аналгетической активности, и по снижению потребления морфина. В исследовании на пациентах, подвергшихся стоматологическим операциям, пропацетамол был достоверно лучше плацебо по всем оцениваемым параметрам: снижение интенсивности боли, длительность аналгетического эффекта и общая оценка пациентом.¹³ При сравнении пропацетамола и диклофенака установлено, что при эндопротезировании тазобедренного сустава оба препарата обладают одинаковой эффективностью, и при этом значительно большей, чем плацебо.²¹ И хотя пропацетамол является эффективным аналгетиком, при его использовании существует риск развития ряда побочных эффектов. К примеру, почти 49% пациентов испытывали болевые ощущения в зоне его внутривенного введения.²² Кроме того, есть сообщения о случаях развития контактного дерматита на пропацетамол у медперсонала.

Парацетамол, предназначенный для внутривенного введения (PerfalganTM), представляет собой готовый

Таблица 1. Стоимость различных форм парацетамола²⁴

Способ введения	Стоимость за 1 грамм*
Пероральный	£0,02
Внутривенный	£1,50
Ректальный	£1,98

* На март 2010 г. 1 фунт стерлингов (£) ≈ 49 рублей (прим. редактора).

к применению водорастворимый препарат (10 мг/мл) во флаконах по 50 или 100 мл, рассчитанный на введение в течение 15 минут. Проблема растворимости парацетамола в воде была решена за счет использования специальных гидрофильных ингредиентов — маннитола и фосфата динатрия, а также особого метода приготовления раствора. Для предотвращения быстрого гидролиза раствора с образованием весьма токсичного азотистого соединения 4-аминофенола рН препарата доведен до нейтрального значения 5,5. Хранение препарата в стеклянных флаконах предотвращает его окисление. Преимущества внутривенного парацетамола перед проацетамолом заключаются в отсутствии раздражающего действия на сосудистую стенку и отсутствии риска развития контактного дерматита. Парацетамол биоэквивалентен проацетамолу.²³

Немало исследований продемонстрировало сходную эффективность парацетамола и проацетамола. Два недавних рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования не выявили никакой разницы между внутривенным парацетамолом и проацетамолом при применении их в ортопедии и стоматологии.^{6, 22} Оба препарата значительно превосходили плацебо по анальгетическому действию, времени первого назначения морфина и общему опиоид-сберегающему эффекту. В обоих исследованиях было показано, что по частоте развития побочных эффектов внутривенный парацетамол практически сходен с плацебо, а местного раздражающего действия при его введении не было отмечено ни в одном случае.

РЕЗЮМЕ

Несоразмерная стоимость, медленное начало действия и значительная вариабельность биодоступности отодвигают ректальную форму парацетамола при наличии внутривенной на второй план. Внутривенное введение парацетамола необходимо рассматривать в качестве метода выбора перед ректальным в тех ситуациях,

где пероральное назначение препарата невозможно или будет неадекватным, например, в раннем послеоперационном периоде. Внутривенный парацетамол играет важную роль и в ситуациях, где требуется создание быстрого анальгетического эффекта. Назначение парацетамола перорально в этих условиях также не даст необходимого результата. Пероральный парацетамол является простым и безопасным анальгетиком, но для более быстрого достижения терапевтической плазменной концентрации при его применении требуется очень высокая начальная доза препарата. При внутривенном же введении парацетамола очень быстро достигается его необходимая плазменная концентрация в крови, которую впоследствии можно поддерживать перорально.

ЛИТЕРАТУРА

- Graham G, Scott K. Mechanism of action of paracetamol. *American Journal of Therapeutics* 2005; **12**: 46–55.
- Bertolini A, Ferrari A. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; **12**: 250–275.
- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetaminophenol). *Nature* 1972; **240**: 410–411.
- Aronoff D, Neilson E. Antipyretics: mechanism of action & clinical use in fever suppression. *American Journal of Medicine* 2001; **111**: 304–315.
- Barden J, Edwards J. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1.
- Sinatra R, Jahr J *et al.* Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopaedic surgery. *Anaesthesiology* 2005; **102**: 822–831.
- Hyllested M, Jones S *et al.* Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; **88**: 199–214.
- Remy C, Marret E *et al.* Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 505–513.
- Rumack B. Aspirin versus acetaminophen: A comparative view. *Paediatrics* 1978; **62**: 943–946.
- Anderson B, Holford N *et al.* Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anaesthesiology* 1999; **90**: 411–421.
- Holmer-Petersson P, Owall A *et al.* Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 867–870.
- Anderson B, Holford N. Rectal paracetamol dosing regimens: Determination by computer simulation. *Paediatr Anaesth* 1997; **7**: 451–455.
- Moller P, Sindet-Pedersen S *et al.* Onset of acetaminophen analgesia: Comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 2004; **94**: 642–648.
- Ward B, Alexander-Williams JM. Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain* 1999; **2**: 140–149.
- Hahn T, Henneberg S. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J Anaesth* 2000; **85**: 512–519.
- Stocker M, Montgomery J. Serum paracetamol concentrations in adult volunteers following rectal administration. *Br J Anaesth* 2001; **87**: 638–640.
- Holmer-Petersson P, Jakobsson J *et al.* Plasma concentrations following repeated rectal or intravenous administration of paracetamol after heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; **50**: 673.
- Hahn T, Mogensen T *et al.* High-dose rectal and oral acetaminophen in postoperative patients- serum and saliva concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; **44**: 302–306.
- Hein A, Jakobsson J *et al.* Paracetamol 1 g given rectally at the end of minor gynaecological surgery is not efficacious in reducing postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; **43**: 248–251.

Анальгезия, контролируемая пациентом (АКП), — методика обезболивания, при которой для внутривенного введения опиоидного анальгетика используется специальный программируемый перфузор. При нажатии пациентом кнопки требования на дистанционном устройстве ему посылается «болеутоляющая доза» анальгетика, например 1 мг морфина, которая предварительно определяется и устанавливается врачом. Для безопасности пациента и предотвращения непреднамеренной передозировки в данном аппарате также предусмотрена возможность программирования «времени закрытия», или локаут-интервала, во время которого ни одно нажатие пациентом на кнопку не приведет к введению очередной дозы препарата. При АКП морфином обычно устанавливают 5-минутный локаут-интервал.

Биоэквивалентность лекарственных веществ подразумевает их схожесть между собой по биодоступности и эффективности.

20. Varrassi G, Marinangeli F *et al.* A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient controlled analgesia morphine: Analgesic efficacy and tolerability after gynaecological surgery. *Anaesth Analg* 1999; **89**: 611–616.
21. Hynes D, Mc Carroll M *et al.* Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopaedic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; **50**: 374.
22. Moller P, Gitte I *et al.* Intravenous Acetaminophen (Paracetamol): Comparable Analgesic Efficacy, but Better Local Safety than Its Prodrug, Propacetamol, for Postoperative Pain After Third Molar Surgery. *Anesth Analg* 2005; **101**: 90–96.
23. Flouvat B, Leneveu A *et al.* Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; **42**: 50–57.
24. BNF 50. www.bnf.org.uk.

Фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов

Бен Гупта

E-mail: drbengupta@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП / NSAIDs) — группа лекарственных средств, не относящихся к глюкокортикоидам, но обладающих такой общей характеристикой, как противовоспалительное действие. Эти препараты классифицируются по химической структуре и в своем большинстве являются органическими кислотами (таблица 1). Кроме противовоспалительного, они оказывают жаропонижающее и болеутоляющее действие. Анальгезия, вызываемая стандартными дозами НПВП, не сопровождается развитием седации и риском депрессии дыхания, что может наблюдаться при использовании опиоидов. Большинство НПВП могут назначаться перорально или ректально, некоторые из них выпускаются также во внутривенной форме. Большинство НПВП имеют схожие побочные эффекты.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Обычные НПВП действуют как неспецифические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ, COX) — фермента, играющего важную роль в метаболизме арахидоновой кислоты и образовании эйкозаноидов. Наряду со снижением синтеза простагландинов (PGH₂, PGE₂, PGF₂) НПВП уменьшают образование лейкотриенов, простагланцинов и тромбоксанов (рисунок 1). Простагландины (PG) синтезируются практически во всех тканях и органах. Их локальные эффекты опосредованы G-протеин-связанными рецепторами.

Циклооксигеназа имеет две основные изоформы: ЦОГ-1 (COX-1) и ЦОГ-2 (COX-2), при этом каждая из них кодируется собственным геном. Изоформы ЦОГ отличаются тканевой

специфичностью. Выработка так называемой «конституциональной» ЦОГ-1 происходит постоянно во многих органах и тканях, например, почках, желудке, легких и печени, а также в тромбоцитах. Ее активность обеспечивает прежде всего стабильность гомеостатических процессов и реализует защитные механизмы, например, поддержание адекватного почечного кровотока, целостность слизистой оболочки желудка и агрегацию тромбоцитов. Напротив, ЦОГ-2 является «индуцибельным» ферментом. При обычных условиях ЦОГ-2 в тканях отсутствует, при этом ее биосинтез запускается лишь в условиях воспаления или повреждения тканей цитокинами (например, интерлейкином-1) или фактором некроза опухоли альфа (TNF-α). Классические, или неселективные, НПВП блокируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Вместе с тем большинство побочных эффектов НПВП связано именно с блокадой ЦОГ-1 (см. ниже), тогда как терапевтическое действие главным образом обусловлено блокадой ЦОГ-2. Теоретически идеальный НПВП должен блокировать только ЦОГ-2, не влияя на ЦОГ-1 и, соответственно, не должен нарушать течение естественных физиологических процессов. С недавним внедрением в практику селективных ингибиторов ЦОГ-2 в этом направлении удалось достигнуть определенных результатов. Среди препаратов этого класса можно назвать целекоксиб, эторикоксиб и парекоксиб. Один из них — рофекоксиб (*Vioxx*) был отозван изготовителем в связи с подтвердившимся риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (см. ниже).

Представленное выше описание физиологической роли различных изоформ ЦОГ

Содержание

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — эффективные и универсальные анальгетики, используемые для терапии как послеоперационной, так и хронической боли, особенно в тех случаях, когда болевой синдром сочетается с воспалением. Вместе с тем при использовании этих препаратов часто развиваются побочные эффекты, имеющие большее клиническое значение, чем мы можем себе представить. Не исключено, что в будущем взгляды на этот класс препаратов будут пересмотрены, после чего показания к их применению станут более узкими.

Ben Gupta

Anaesthetic Registrar,
Sir Charles Gairdner
Hospital,
Perth, Western Australia

Таблица 1. Классификация неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов с примерами

Группа	Примеры
Производные салициловой кислоты	Аспирин
Производные уксусной кислоты	Диклофенак, индометацин
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен, напроксен, кетопрофен
Производные эноловой кислоты	Пироксикам, фенилбутазон
Производные фенамовой кислоты	Мефенамовая кислота
Некислотные производные	Набуметон

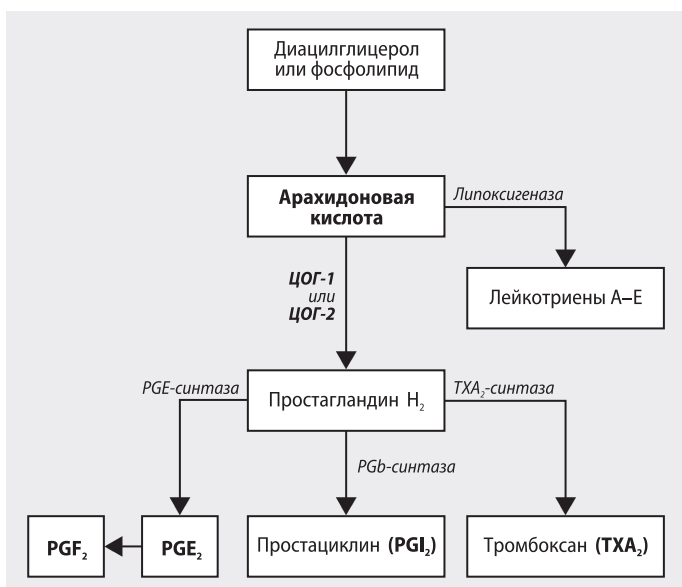


Рисунок 1. Каскад образования простагландинов

несколько упрощено. Не исключено, что ЦОГ-2 играет более значимую физиологическую роль, нежели предполагалось. В частности, конституциональная активность ЦОГ-2 может играть важную роль в женской репродуктивной системе.

Как показано на рисунке, обе формы ЦОГ участвуют в выработке PGH_2 — предшественника прочих простагландинов, играющих важную роль в воспалительном процессе. Сами простагландины не являются прямыми альгетиками. Они вызывают локальное усиление кровотока и сосудистой проницаемости, что сопровождается отеком и эритемой в зоне воспаления. В то же время PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ сенсибилизируют периферические нервные волокна к механическим, химическим и тепловым стимулам, а также к локально высвобождающимся альгетикам, таким, как брадикинин, гистамин и серотонин. Образование простагландинов также происходит и в ЦНС, где, как полагают, они участвуют в процессе высвобождения субстанции Р. Этот медиатор облегчает синаптическую передачу в задних рогах спинного мозга, что проявляется гипералгезией и сопутствующим воспалением. Принято считать, что НПВП уменьшают боль благодаря периферическому действию, однако на сегодняшний день очевидно, что определенный вклад в их активность вносит и центральный механизм — снижение простагландинового пула ЦНС.

Неудивительно, что НПВП оказались прекрасными анальгетиками при многих костно-суставных нарушениях (артриты, переломы), а также обладают морфинсберегающим эффектом в абдоминальной, торакальной и ортопедической хирургии.¹⁻³ Благодаря их применению снижается степень седации, улучшается дыхательная функция, уменьшается риск развития задержки мочи и ускоряется восстановление энтерального питания. Все это способствует более ранней реабилитации пациента и снижению экономических затрат на лечение. Благодаря этому НПВП все активнее используются в периоперационном периоде, когда предпочтение отдается их парентеральным формам, в частности, кеторолаку

(неселективный ингибитор) и парекоксибу (селективный ингибитор ЦОГ-2).

Как уже было отмечено, НПВП обладают жаропонижающим эффектом. Температура тела поддерживается гипоталамусом вблизи значения «контрольной точки» — установочного уровня терморегуляции. Выброс простагландинов повышает значение установочной точки, тогда как НПВП частично блокируют данный механизм.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Желудочно-кишечный тракт

Влияние НПВП на слизистую желудка хорошо изучено. Простагландины обладают гастропротективными свойствами. Они снижают кислотность желудочного сока, стимулируют образование защитного слоя слизистой и улучшают ее кровоснабжение. Снижение синтеза простагландинов приводит к повреждению слизистой оболочки желудка. Кроме того, НПВП могут вызывать физико-химическое повреждение слизистой при непосредственном контакте. Сочетание этих двух механизмов может привести к гастропатии различной степени выраженности, начиная от незначительного дискомфорта в эпигастрии до образования эрозий и желудочно-кишечного кровотечения. Риск развития гастропатии вследствие приема НПВП индивидуален, при этом наиболее опасным в отношении этого осложнения считается пожилой возраст. При использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ ниже.⁴

Тромбоциты и сердечно-сосудистая система

Все неселективные НПВП снижают агрегацию тромбоцитов, что обусловлено уменьшением продукции тромбоксана A_2 (TXA_2), который содержится в этих клетках в больших количествах. Действуя как локальный хемоаттрактант, TXA_2 участвует в формировании тромбоцитарного сгустка и индуцирует развитие локальной вазоконстрикции. Большинство НПВП конкурентно блокируют ЦОГ-1, при этом степень блокады зависит от концентрации препарата в плазме. Вместе с тем аспирин действует неконкурентно и необратимо ингибирует ЦОГ, а тромбоциты не в состоянии синтезировать белки *de novo* и не могут ресинтезировать этот фермент. В результате этого на протяжении всего оставшегося срока циркуляции, то есть в течение десяти дней, агрегация тромбоцитов будет нарушена. Именно поэтому прием аспирина необходимо прекратить за неделю до операции.

Побочные эффекты НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы обусловлены снижением уровня эйкозаноидов. Вырабатываемый эндотелием PGI_2 (простациклин) является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов и играет важную роль в поддержании антитромботических свойств интактных кровеносных сосудов. Кроме того, в отличие от тромбоксана A_2 , простагландины вызывают вазодилатацию и увеличение органного кровотока (исключение составляют легочные сосуды, которые под воздействием простагландинов сужаются). Образование PGI_2 зависит от активности ЦОГ-2, что объясняет более высокий риск побочных

эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании селективных НПВП.

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о повышении риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) при использовании НПВП в общей популяции больных.⁵ Показано, что это осложнение могут вызывать большинство НПВП, хотя степень риска варьирует. Например, длительное применение диклофенака характеризуется незначительным увеличением риска ОИМ, ибупрофен не увеличивает риск, а при использовании напроксена риск ОИМ даже несколько снижается.⁶ Вместе с тем наибольшую опасность в отношении развития ОИМ и инсульта представляет длительное применение селективных ингибиторов ЦОГ-2. После получения этих данных рофекоксиб был отозван с рынка компанией-производителем. На сегодняшний день большинство работ свидетельствует об отсутствии явных преимуществ ингибиторов ЦОГ-2 перед неселективными НПВП, поэтому они должны назначаться лишь по специальным показаниям и только после полной оценки возможного риска со стороны сердечно-сосудистой системы.⁷ В странах, где парекоксиб и кеторолак лицензированы, их используют только для непродолжительной терапии боли в послеоперационном периоде.

Почки

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью и/или гиповолемией почечный кровоток находится в прямой зависимости от степени вазодилатации, опосредованной простагландинами. В условиях, когда почечный кровоток скомпрометирован, снижение синтеза простагландинов может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности. Кроме того, уменьшение простагландинового пула ведет к избыточной продукции антидиуретического гормона, задержке натрия и воды, развитию отеков и/или гипертензии. Следовательно, назначение любых НПВП пациентам с сердечной недостаточностью будет противопоказано.

Акушерство

Простагландины играют важную роль в индукции родовой деятельности, поэтому назначение НПВП в родах всегда их пролонгирует. На этом эффекте основано применение индометацина в качестве токолитика при преждевременных родах (обычно в свечах). Однако НПВП создают риск фетальной олигурии и преждевременного закрытия артериального протока, проходимость которого поддерживается PGE₂. Индуцированное НПВП закрытие артериального протока может привести к развитию легочной гипертензии и инфаркту миокарда у плода. Использование НПВП у беременных также может приводить к прерыванию беременности. Риск выкидыша наиболее высок, если НПВП используются более недели, а также в период зачатия.⁸

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности на НПВП могут проявляться широким спектром клинических состояний — от крапивницы и ринита до бронхоспазма, ангионевротического отека и даже анафилактического

шока. Как полагают, у пациентов без астматического анамнеза в их основе лежат иммунные механизмы. В то же время бронхоспазм, иногда возникающий при применении НПВП у астматиков, с иммунными реакциями не связан.

Если после приема аспирина возникает ухудшение течения ХОЗЛ, говорят об аспирииндуцированной астме (*AERD, AIA*). Возможный механизм заключается в блокаде циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и активации липооксигеназного синтеза лейкотриенов, вызывающих бронхоконстрикцию. Четкая предрасположенность к аспириновой астме прослеживается у пациентов с полипозом носа. Это осложнение может быть вызвано не только аспирином, но и прочими НПВП, тогда как селективные ингибиторы ЦОГ-2 в этом отношении считаются безопасными.⁹ Распространенность первичной аспириновой астмы в популяции составляет порядка 3%, тогда как при целенаправленной провокации она выявляется у 20% астматиков. В детской практике распространенность этого состояния варьирует от 2 до 5%.

Взаимодействие с препаратами

Механизмы взаимодействия НПВП с другими препаратами могут быть разными. Во-первых, за счет влияния НПВП на почечную функцию концентрация ряда лекарственных препаратов в плазме может увеличиваться (например, соли лития и метотрексат). Во-вторых, НПВП могут потенцировать действие других препаратов. Например, у пациентов, принимающих НПВП и варфарин, повышается риск развития кровотечения, поскольку оба препарата обладают антикоагулянтными свойствами. В-третьих, НПВП могут фармакологически взаимодействовать с другим препаратом и изменять его эффект. Примером этого является увеличение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимающих варфарин на фоне НПВП.

Прочее

Синдром Рейе (*Reye*) обычно возникает на фоне острых респираторных вирусных заболеваний и проявляется энцефалопатией и жировой дегенерацией печени. Наиболее часто встречается у детей. Как правило, развитие этого осложнения провоцирует прием аспирина с жаропонижающей целью на начальной стадии вирусного заболевания (ОРВИ). В связи с этим во многих странах использование аспирина не рекомендуется для лечения гипертермии до 16 лет (в США — до 19 лет. — *Прим. редактора*).

ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

- Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition, McGraw Hill. Available at: <http://www.jr2.ox.ac.uk/~bandolier/booth/painpag/>.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burns JW *et al.* Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent i.m. administration of ketorolac. *Br J Anaesth* 1991; **67**: 235–238.
2. Rhodes M *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postthoracotomy pain. A prospective controlled trial after lateral thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **103**: 17–20.

3. Claeys M *et al.* Prophylactic diclofenac infusions in major orthopedic surgery: effects on analgesia and acute phase proteins. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; **36**: 270–275.
4. Silverstein FE *et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. NSAIDs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000; **284**: 1247–1255.
5. Johnsen SP *et al.* Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs. *Arch Int Med* 2005; **165**: 978–984.
6. Hernández-Díaz S *et al.* NSAIDs and risk of acute myocardial infarction. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2006; **98**: 266–274.
7. British National Formulary No 58. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2008.
8. Li DK *et al.* Exposure to NSAIDs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; **327**: 368.
9. Woessner KM *et al.* The safety of celecoxib in AERD. *Arthritis and Rheumatism* 2002; **46**: 2201–2206.

Фармакология опиоидов

Махеш Триведи*, Шафи Шаик, Карл Гвиннат

*E-mail: mptrivedi85@yahoo.com

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Опиум — смесь алкалоидов снотворного мака (*Papaver somniferum*).

Опиоид — любое естественное, полусинтетическое или синтетическое вещество, которое обладает способностью связываться с опиоидными рецепторами и имеет общие свойства с одним или более эндогенным опиоидом.

Опиат — любой естественный опиоид, получаемый из опиума (например, морфин).

Наркотик (в переводе с греческого слово означает «немать», «притуплять») — обозначение, часто используемое для отграничения опиоидов от других анальгетиков. Вместе с тем этот термин также широко применяется для описания препаратов, вызывающих зависимость, и поэтому включает неопиоидные вещества.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Опиоиды реализуют свое действие на клеточном уровне, воздействуя на опиоидные рецепторы. В ЦНС соответствующие рецепторы в наиболее высоких концентрациях находятся в ядрах одиночного пути (*tractus solitarius*), центральном сером веществе (*substantia grisea centralis*), коре головного мозга, таламусе и студенистом веществе (*substantia gelatinosa*) спинного мозга. Опиоидные рецепторы также обнаружены в окончаниях периферических афферентных нервов и во многих других органах. Тогда как эффективность центрального введения опиоидов широко признана, их периферическое применение, например, при травмах и воспалительных состояниях, отличается менее надежным действием. Рецепторы к опиоидам связаны с ингибиторными G-протеинами, активация которых сопровождается множеством эффектов, включая закрытие чувствительных кальциевых каналов, стимуляцию выброса калия из клетки и гиперполяризацию мембраны, снижение продукции циклического АМФ. Итоговый эффект заключается в снижении возбудимости нейрона, что в свою очередь приводит к снижению передачи ноцицептивных импульсов.

Истинные агонисты опиоидных рецепторов (морфин, диаморфин, петидин и фентанил) активно связываются с опиоидными рецепторами и демонстрируют высокую внутреннюю активность на клеточном уровне. Частичные

агонисты (бупренорфин, пентазоцин) связываются с опиоидными рецепторами, но по сравнению с истинными (чистыми) агонистами вызывают лишь субмаксимальный эффект и, таким образом, обладают меньшей внутренней активностью при связывании с рецепторами. Антагонисты опиоидов (наллоксон, налтрексон) обладают аффинитетом к рецепторам, но не обладают внутренней активностью.

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

С момента идентификации опиоидные рецепторы получили множество наименований. Ниже представлена современная номенклатура идентификации опиоидных рецепторов, одобренная Международным фармакологическим советом.

- **MOR (μ)** — мю-(mu)-рецептор опиоидных пептидов.
- **KOP (κ)** — каппа-(kappa)-рецептор опиоидных пептидов.
- **DOP (δ)** — дельта-(delta)-рецептор опиоидных пептидов.
- **NOP** — ноцицептин орфанин FQ-пептидный рецептор.

Сигма-рецепторы более не относят к опиоидным рецепторам, так как они не отвечают всем необходимым критериям. Существуют подтипы каждого вида рецепторов: два для MOR, три для KOP и два для DOP.

ОПИОИДЫ

В естественных условиях опиоидные вещества обнаружены в растениях (например, морфин). Они продуцируются в организме (эндогенные опиоиды), где широко распространены в ЦНС. Эти эндогенные вещества представляют собой пептиды, которые имеют различную мощность и предпочтительно связываются с различными видами опиоидных рецепторов. Они обладают множеством эффектов, включая модуляцию боли или контроль функции сердечно-сосудистой системы, особенно при шоке. Несмотря на интерес фармакологов, эндогенные опиоиды в настоящее время не имеют клинического значения. Синтетические и полусинтетические опиоиды

Содержание

Опиоиды находят широкое применение в качестве анальгетиков, мощность которых варьирует от умеренной до высокой. Фармакокинетические характеристики различных агентов определяют их анальгетические свойства и профиль побочных эффектов. Многие препараты, утратившие популярность в развитых странах, все еще продолжают применяться в развивающихся и бедных регионах мира. В связи с этим знание их преимуществ и недостатков остается немаловажным.

Mahesh Trivedi

Specialist Registrar

Shafee Shaikh

Specialist Registrar

Carl Gwinnutt

Consultant, Department of Anaesthesia
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK

Таблица 1. Опиоиды и их аффинитет к различным опиоидным рецепторам

Опиоиды	Тип рецептора			
	MOP	KOP	DOP	NOP
Эндогенные опиоиды				
Бета-эндорфин	+++	+++	+++	–
Лейэнкефалин	+	–	+++	–
Динорфин А и В	++	+++	+	+
Орфанин FQ (OFQ)	–	–	–	+++
Лекарственные препараты				
Агонисты				
Морфин	+++	+	+	–
Петидин	+++	+	+	–
Диаморфин	+++	+	+	–
Фентанил	+++	+	–	–
Частичные агонисты				
Бупренорфин	++	+	–	–
Пентазоцин	–	++	–	–
Антагонисты				
Налоксон	+++	++	++	–
Налтрексон	+++	++	++	–
«+» — низкий аффинитет; «++» — умеренный аффинитет; «+++» — высокий аффинитет; «–» — отсутствие аффинитета				

широко используются в клинической практике в основном вследствие их анальгетической активности. Они осуществляют свои эффекты через те же опиоидные рецепторы. Эндогенные опиоидные пептиды и широко используемые опиоидные препараты, наряду с селективным связыванием (аффинитет) с различными видами рецепторов, представлены в таблице 1.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДОВ

Был предложен ряд классификаций, среди которых наиболее распространены следующие (таблица 2):

- **Традиционная.** Основана на силе анальгетического эффекта.
- **По источнику получения препарата.** Опиоиды встречаются в естественных условиях или могут быть получены путем синтеза.
- **По функции.** Опиоиды различаются по механизму действия на опиоидные рецепторы.

В традиционной классификации в группу «сильных» препаратов включены чистые агонисты, тогда как к «промежуточной» группе относят частичные агонисты опиоидных рецепторов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Центральная нервная система

Анальгезия

- Наиболее эффективно облегчают тупую, продолжительную, плохо локализованную боль, возникающую в глубоких структурах, например, в кишечнике. Агонисты менее эффективны в отношении поверхностной и острой боли.
- Нейропатическая боль может быть очень резистентной. При использовании опиоидов пациенты говорят о том, что боль все еще присутствует, но интенсивность ее снижается и она беспокоит меньше.

Седация

- Применение опиоидов часто сопровождается дремотой, оглушенностью и затруднением концентрации.
- Сон часто наступает при облегчении боли, хотя опиоиды не обладают истинными гипнотическими свойствами.

Эйфория и дисфория

- Морфин и другие опиоиды вызывают чувство удовлетворенности и благополучия (эйфории). При введении на фоне отсутствия боли морфин может вызвать беспокойство и тревогу (дисфорию).

Галлюцинации

- Галлюцинации часто встречаются при применении агонистов κ-рецепторов, однако морфин и другие агонисты MOP могут также вызвать галлюцинации.

Толерантность и зависимость

- **Толерантность** представляет собой снижение эффективности препарата несмотря на поддержание его концентрации. Механизм развития толерантности не полностью ясен, но может быть обусловлен подавлением активности опиоидных рецепторов или снижением продукции эндогенных опиоидов.
- О **зависимости** говорят, когда внезапное прекращение приема опиоидов на фоне неоднократного их применения в течение длительного периода времени, сопровождается различными психическими и соматическими нарушениями. К ним относятся беспокойство, раздражительность, повышенное слюноотделение, слезотечение, потливость, судороги, рвота и диарея.

Сердечно-сосудистая система

Умеренная брадикардия

- Встречается в результате снижения симпатической активности и прямого влияния опиоидов на синоатриальный узел.

Таблица 2. Классификация опиоидов

Традиционная	По источнику	Функциональная
1. Сильные	1. Естественные	1. Чистые агонисты
<ul style="list-style-type: none"> • морфин • фентанил • альфентанил • ремифентанил • суфентанил 	<ul style="list-style-type: none"> • морфин • кодеин • папаверин • тебаин 	<ul style="list-style-type: none"> • морфин • фентанил • альфентанил • ремифентанил • суфентанил
2. Промежуточные	2. Полусинтетические	2. Частичные агонисты
<ul style="list-style-type: none"> • бупренорфин • пентазоцин • буторфанол • налбуфин 	<ul style="list-style-type: none"> • диаморфин • дигидрокодеин • бупренорфин 	<ul style="list-style-type: none"> • бупренорфин
3. Слабые	3. Синтетические	3. Агонисты-антагонисты
<ul style="list-style-type: none"> • кодеин 	<p><i>Фенилпиперидины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • петидин, фентанил, альфентанил, суфентанил <p><i>Дифенилпропиламины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • метадон, декстропропоксифен <p><i>Морфинаны:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • буторфанол, леворфанол <p><i>Бензоморфаны:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • пентазоцин 	<ul style="list-style-type: none"> • пентазоцин • налбуфин • налорфин
		4. Чистые антагонисты
		<ul style="list-style-type: none"> • налоксон • налтрексон

Периферическая вазодилатация

- Связана с высвобождением гистамина и снижением симпатической активности и может привести к небольшому снижению артериального давления. На фоне гиповолемии опиоиды могут вызвать значительное снижение АД.

Дыхательная система

Депрессия дыхания

- Опосредуется стимуляцией μ -рецепторов (MOR) в дыхательном центре в стволе головного мозга.
- Частота дыхания снижается в большей мере, чем дыхательный объем и чувствительность головного мозга к углекислому газу. Реакция на гипоксию изменяется в меньшей степени, но, если гипоксические стимулы снижаются при оксигенотерапии, респираторная депрессия усиливается.
- Одновременное использование других препаратов, подавляющих ЦНС, например бензодиазепинов или ингаляционных анестетиков, может вызвать выраженную депрессию дыхания.

Подавление кашля

- Кодеин подавляет кашель в той же степени, что и морфин, но обладает меньшей анальгетической активностью.
- Морфин и диаморфин используются при пароксизмальном ночном диспноэ, так как они вызывают седацию, снижают преднагрузку на сердце и подавляют аномальный респираторный драйв.

Желудочно-кишечный тракт

- Стимуляция хеморецепторов триггерной зоны вызывает тошноту и рвоту.
- Тонус гладкой мускулатуры повышается, однако перистальтика снижается, что приводит к отсроченной абсорбции, повышает давление в системе желчных протоков (спазм сфинктера Одди) и вызывает запор.

Эндокринная система

- Подавляется высвобождение адренокортикотропного гормона, пролактина и гонадотропина. Повышается секреция антидиуретического гормона.

Зрительные эффекты

- Стимуляция MOR- и KOR-рецепторов, локализованных в ядре Эдингера—Вестфалиа глазодвигательного нерва, сопровождается сокращением зрачков (миоз).

Высвобождение гистамина и зуд

- Некоторые опиоиды вызывают высвобождение гистамина из тучных клеток, что приводит к крапивнице, зуду, бронхоспазму и гипотонии.
- Зуд наиболее часто встречается после интратекального введения опиоидов и более выражен в области лица, носа и торса.
- Этот эффект опосредован через ЦНС и может быть купирован налоксоном.

Мышечная ригидность

- Большие дозы опиоидов могут вызвать генерализованную мышечную ригидность, особенно выраженную в области грудной стенки. Напряжение грудных мышц может затруднить вентиляцию (особенно мажорную).

Иммунная система

- При длительном злоупотреблении опиоидами развивается депрессия иммунной системы.

Беременность и новорожденный

- Все опиоиды проникают через плацентарный барьер и при использовании во время родов, могут вызвать депрессию дыхания плода.
- Регулярное использование опиоидов матерью может вызвать физическую зависимость плода *in utero*. Как следствие, после рождения у новорожденного может возникнуть угрожающая жизни реакция отмены.
- Данных о тератогенных эффектах опиоидов на настоящее время не имеется.

Таблица 3. Фармакокинетика часто используемых опиоидов

Препарат	Морфин	Петидин	Фентанил	Альфентанил	Ремифентанил
pKa	8,0	8,5	8,4	6,5	7,1
Неионизированный при pH 7,4 (%)	23	5	9	90	68
Связывание с белками (%)	30	40	84	90	70
Период полувыведения (часы)	3	4	3,5	1,6	0,06
Клиренс (мл/мин/кг)	15–30	8–18	0,8–1,0	4–9	30–40
Объем распределения (л/кг)	3–5	3–5	3–5	0,4–1,0	0,2–0,3
Относительная растворимость в липидах	1	28	580	90	50

ФАРМАКОКИНЕТИКА АГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Существует значительная вариабельность (3–5-кратная) клинического ответа на использование опиоидов вследствие их фармакокинетических и фармакодинамических особенностей. Фармакокинетические особенности опиоидов, широко используемых при анестезии, представлены в таблице 3.

Опиоиды представляют собой слабые основания (pKa 6,5–8,7). В растворе они диссоциируют на ионизированную и неионизированную фракции в пропорциях, зависящих от pH растворителя и pKa препарата. Неионизированная фракция обладает большей растворимостью в жирах по сравнению с ионизированной формой. В кислой среде желудка опиоиды высоко ионизированы и поэтому плохо адсорбируются. Наоборот, в щелочной среде тонкого кишечника опиоиды преимущественно находятся в неионизированной форме и адсорбируются быстро. Вместе с тем многие опиоиды в значительной степени подвержены эффекту первого прохождения и метаболизму в кишечной стенке и печени, что объясняет относительно низкую биодоступность этих анальгетиков при пероральном применении. Растворимость в липидах облегчает транспорт опиоидов в ткани, где реализуется их действие, и, как следствие, высокая жирорастворимость определяет более быстрое начало действия.

Для препаратов с высокой растворимостью в липидах, значительной долей неионизированной фракции и низкой способностью связываться с белками плазмы характерен высокий объем распределения. Большинство опиоидов свободно распределяются в теле, при этом их объем распределения превышает общий объем жидкости в организме. Внутривенное введение низких доз короткодействующих опиоидов, таких как альфентанил, суфентанил или фентанил, вызывает кратковременный эффект, поскольку их концентрация в плазме и тканях ЦНС остается выше терапевтического порога весьма непродолжительно — препарат быстро перераспределяется из ЦНС в другие ткани. Введение повышенных доз препарата сопровождается увеличением продолжительности эффекта вследствие того, что плазменная концентрация остается выше порогового уровня после завершения перераспределения препарата, а окончание эффекта зависит от медленно протекающих процессов элиминации.

Опиоиды метаболизируются в основном в печени, превращаясь как в более, так и в менее активные

компоненты, выводящиеся с мочой или желчью. Морфин или другие опиоиды частично экскретируются с желчью в виде водорастворимых солей глюкуроновой кислоты. В кишечнике глюкурониды расщепляются нормальной кишечной микрофлорой с образованием первичных опиоидных препаратов, которые вновь реабсорбируются (энтерогепатическая рециркуляция). Опиоиды, обладающие высокой растворимостью в липидах, например фентанил, могут диффундировать из крови в слизистую и просвет желудка, где они ионизируются и накапливаются вследствие низкого pH. Эвакуация содержимого желудка в кишечник и следующая за этим реабсорбция может вызвать эффект второго пика (желудочно-кишечная рециркуляция). Внепеченочный метаболизм важен для некоторых опиоидов, например, почки играют ключевую роль в конъюгации морфина, а плазменные и тканевые эстеразы отвечают за метаболизм ремифентанила.

Опиоиды значительно различаются по продолжительности действия. Объяснить эти различия не так просто, да и само объяснение не всегда очевидно, если исходить лишь из клиренса и периода полувыведения. Например, морфин в анальгетической дозе действует более длительно, чем фентанил в дозе, вызывающей эквивалентную анальгезию, хотя период полувыведения морфина короче, чем у фентанила. В случае с морфином его сравнительно длительный период действия отражает его относительно низкую растворимость в липидах и медленную диффузию из ЦНС. Как только он попадает в кровь, он эффективно и быстро удаляется.

ОТДЕЛЬНЫЕ ОПИОИДЫ

Морфин

Морфин представляет собой естественный дериват фенантрена. Это стандартный опиоидный анальгетик, с которым сравниваются другие препараты этой группы.

Дозирование

- Морфин может применяться перорально, внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в), подкожно (п/к), ректально, эпидурально и интратекально.
- Доза при внутримышечном введении составляет 0,1–0,2 мг/кг, время развития максимального эффекта — 30–60 минут, продолжительность эффекта — 3–4 часа. Доза при внутривенном введении должна титроваться по эффекту (обычно болюсно по 1–2 мг), но общая доза эквивалентна в/м. При внутривенном введении эффект наступает ненамного быстрее, так как основной фактор, ограничивающий скорость

действия, — низкая растворимость в липидах и медленное проникновение через гематоэнцефалический барьер. Морфин может назначаться эпидурально и интратекально в дозах, равных 10% и 1% от парентеральной дозы, соответственно (например, 1 мг эпидурально или 0,1 мг (0,01 мл стандартного раствора!) интратекально. — *Прим. редактора*).

Фармакокинетика

- Морфин в значительной степени подвергается метаболизму в стенке кишечника и печени, превращаясь в морфин-3-глюкуронид (М3Г, 70%), морфин-6-глюкуронид (М6Г, 10%) и сульфатные конъюгаты. Морфин-6-глюкуронид экскретируется с мочой и обладает в 10–20 раз более мощным действием, чем сам морфин.
- Морфин-6-глюкуронид накапливается при почечной недостаточности, что объясняет повышенную чувствительность к морфину в этой ситуации.
- Новорожденные более чувствительны к морфину по сравнению со взрослыми вследствие сниженной конъюгационной активности печени.
- У пожилых пациентов вследствие снижения объема распределения пиковая плазменная концентрация морфина выше.

Эффекты

- Основной эффект опосредован МОР-рецепторами. Морфин обладает мощным анальгетическим эффектом с хорошими седативными и анксиолитическими свойствами. Может вызвать эйфорию, дисфорию и галлюцинации. Сопровождается респираторной депрессией и угнетением кашля.
- Оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. Может вызвать брадикардию и гипотонию. Тошнота и рвота — частые побочные эффекты. Высвобождение гистамина может приводить к появлению сыпи, зуду, бронхоспазму (у предрасположенных пациентов). Часто развивается миоз. Могут развиваться толерантность и зависимость.

Папаверетум (Papaveretum)

Папаверетум представляет собой смесь гидрохлоридов алкалоидов опиума и включает гидрохлориды морфина, кодеина и папаверина. До 1993 года этот препарат также содержал носкапин, но этот алкалоид был удален из смеси после подтверждения его тератогенного эффекта в исследованиях на животных.

Дозирование

- Может назначаться подкожно, внутримышечно или внутривенно. 15,4 мг папаверетума содержит 10 мг морфина.
- Используется при умеренной и сильной боли, а также для предоперационной седации.

Эффекты

- По сравнению с морфином вызывает более выраженную седацию при эквивалентном уровне анальгезии, кроме того, его применение сопровождается меньшим количеством побочных эффектов со стороны ЖКТ.

- Введение высоких доз папаверетума сопровождается транзиторными, но вместе с тем сильными головными болями. Этот эффект, по всей видимости, связан с присутствием папаверина в смеси и снижает вероятность развития зависимости.
- Большинство анестезиологов полагают, что более высокая стоимость смеси неоправдана, так как в применяемой концентрации морфин является единственным активным ингредиентом.

Кодеин

Кодеин — естественный опиоид, один из основных алкалоидов опиума. Имеет очень низкий аффинитет к опиоидным рецепторам.

Дозирование

- Кодеин может назначаться перорально и внутримышечно. Стандартная доза для взрослых составляет 30–60 мг (перорально и внутримышечно). Повторные введения при необходимости производятся с интервалом 6 часов. В различных дозах (8–30 мг) кодеин часто включается в комбинированные анальгетики (с НПВП и парацетамолом), применяемые при слабой и умеренной боли.
- Кодеин также используют в противокашлевых и противодиарейных (закрепляющих) препаратах.

Фармакокинетика

- Биодоступность кодеина при пероральном применении составляет 50%. Около 10% метаболизируется в морфин, остальная часть — в неактивные конъюгированные компоненты.
- В метаболизме кодеина в морфин участвует изоформа цитохрома P₄₅₀, которая демонстрирует полиморфизм, поэтому пациенты, плохо метаболизирующие кодеин (примерно 10% населения), могут не чувствовать его обезболивающего эффекта.

Эффекты

- Кодеин вызывает незначительную эйфорию, обладает меньшим потенциалом развития зависимости. Применение кодеина сопровождается меньшей седацией и респираторной депрессией по сравнению с морфином. Может вызвать дезориентацию и возбуждение.
- Частый побочный эффект — запор.
- Дигидрокодеин — полусинтетическое производное кодеина — обладает сходными фармакологическими эффектами.
- Оксикодон более эффективен, но вызывает больший риск развития зависимости.

Диаморфин (героин)

Полусинтетический опиоид, диацетилированный аналог морфина. В 1,5–2,0 раза мощнее, чем морфин. Как пролекарство диаморфин трансформируется в активные компоненты ацетилморфин и морфин при участии эстераз печени, плазмы и ЦНС.

Дозирование

- Диаморфин может назначаться теми же путями, что и морфин, примерно в половинной дозе последнего. Вследствие более высокой растворимости в липидах

вероятность отсроченной респираторной депрессии при эпидуральном или интратекальном использовании ниже.

- Может назначаться в виде гидрохлорида внутримышечно или подкожно в меньшем объеме раствора, чем эквивалентные дозы морфина. Это важно для пациентов с терминальной стадией злокачественных заболеваний, которые могут требовать большие дозы опиоидов для облегчения боли.

Фармакокинетика

- Жирорастворимость диаморфина в 200 раз выше, чем морфина, поэтому диаморфин быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где он превращается в морфин. Это объясняет более мощный анальгетический эффект диаморфина и более быстрое начало действия по сравнению с морфином.
- Вследствие значительного метаболизма при первом прохождении обладает низкой биодоступностью.

Эффекты

- Диаморфин имеет общие с морфином опиоидные эффекты. Чаще вызывает эйфорию. Развитие зависимости более вероятно.
- По сравнению с морфином реже развивается тошнота и рвота.

Петидин (мепиридин)

Это синтетическое производное фенилпиперидина было первоначально разработано как антиму斯卡риновый агент.

Дозирование

- Петидин производится в виде таблеток по 50 мг и в ампулированных растворах различной концентрации (10 мг/мл и 50 мг/мл).
- При острой боли петидин можно вводить перорально (50–150 мг), подкожно (50–100 мг), внутримышечно (50–100 мг) или внутривенно (25–100 мг). Повторно препарат можно назначать каждые 4 часа.

Фармакокинетика

- Растворимость петидина в липидах в 30 раз выше, чем у морфина. Биодоступность при пероральном приеме составляет 50%.
- Метаболизируется в печени ферментативным гидролизом до норпетидина и петидиновой кислоты, которые экскретируются с мочой. При почечной недостаточности эти метаболиты могут накапливаться, а при достижении высокой концентрации норпетидин может вызвать галлюцинации и судороги.
- Петидиновая кислота является неактивным метаболитом петидина.
- Петидин часто используют для анальгезии в родах. Препарат легко проникает через плаценту и через несколько часов накапливается в организме плода.

Эффекты

- Существуют некоторые фармакологические различия эффектов петидина и морфина. Петидин вызывает тахикардию, сухость во рту и менее выраженный миоз. Однако, как в случае с морфином,

использование петидина может сопровождаться значительным снижением АД у пожилых пациентов, а также на фоне гиповолемии.

- В отличие от морфина спазм желчных путей выражен в меньшей степени. Петидин абсолютно противопоказан пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы, из-за опасности серьезных побочных эффектов, таких как гипо- или гипертензия, гипертермия, судороги и кома.
- Механизм развития этих эффектов не совсем ясен, но, вероятно, связан со снижением скорости метаболизма петидина, обусловленным ингибиторами моноаминоксидазы и влиянием петидина на захват 5-гидрокситриптамина в мозге.

Фентанил

Синтетическое производное фенилпиперидина в 100 раз более мощное, чем морфин.

Дозирование

- Фентанил производится в виде бесцветного раствора для инъекций в ампулах по 2 и 10 мл, содержащих 50 мкг в мл (0,005% раствор).
- При введении небольших доз фентанила (1–2 мкг/кг) эффект развивается быстро, но продолжается недолго (около 30 минут). Такие дозы применяются внутривенно для устранения боли при небольших операциях. В малых дозах вызывает небольшой седативный эффект.
- Более высокие дозы используются для подавления симпатического ответа на ларингоскопию и интубацию.
- Фентанил применяется для усиления эффекта местных анестетиков при спинальной и эпидуральной анальгезии в дозе 10–25 мкг и 25–100 мкг соответственно.
- Препарат также применяется в виде кожного пластыря для лечения хронической боли и в форме фентаниловых леденцов для премедикации у детей.

Фармакокинетика

- По сравнению с морфином растворимость фентанила в липидах в 500 раз выше, следовательно, фентанил более быстро и объемно распределяется в организме (объем распределения 4 л/кг). При назначении небольших доз (1–2 мкг/кг) концентрация препарата в плазме и ЦНС может быстро снижаться ниже эффективного уровня во время быстрой фазы распределения.
- После продолжительного введения или использования более высоких доз продолжительность действия фентанила значительно удлиняется. В этих обстоятельствах фаза распределения завершается, при этом плазменная концентрация остается высокой. Как следствие этого, окончание эффекта препарата будет определяться медленной элиминацией (период полувыведения 3,5 часа).
- Фентанил главным образом метаболизируется в печени с образованием норфентанила, который является неактивным метаболитом и экскретируется с мочой в течение нескольких дней.

Эффекты

- Многие свойства фентанила сходны с морфином. Фентанил вызывает дозозависимую респираторную депрессию.
- В высоких дозах (50–100 мкг/кг) фентанил используется при кардиохирургических вмешательствах для подавления стрессовой метаболической реакции. Столь высокие дозы вызывают глубокую седацию и угнетают сознание. Ригидность мышц грудной стенки может затруднять вентиляцию легких.

Альфентанил

Альфентанил — синтетическое производное фенилпиперидина, схожее с фентанилом. Мощность альфентанила составляет 10–20% от мощности фентанила.

Дозирование

- Альфентанил производится в виде бесцветного раствора в концентрациях 500 мкг/мл и 5 мг/мл. Может назначаться внутривенно как в виде болюса, так и постоянной инфузии.
- Болюсное введение (10 мкг/кг) используется для кратковременной анальгезии и снижения ответа со стороны сердечно-сосудистой системы на интубацию. Инфузия (0,5–2,0 мкг/кг/мин) используется для седации пациентов, находящихся на ИВЛ.

Фармакокинетика

- Хотя альфентанил по сравнению с фентанилом отличается намного меньшей растворимостью в липидах, более низкая рКа (6,5 по сравнению с 8,4 у фентанила) означает, что большая доля альфентанила присутствует в неионизированной форме (89% по сравнению с 9% у фентанила). Как следствие, начало действия альфентанила более быстрое.
- Вследствие более низкой жирорастворимости меньшее количество альфентанила распределяется в мышцы и жировую ткань. Таким образом, объем распределения относительно низкий, при этом большая часть препарата остается в крови, из которой он удаляется печенью.
- Альфентанил отличается меньшей скоростью клиренса, это компенсируется меньшим объемом распределения, поэтому период полувыведения препарата относительно короткий.

Эффекты

- По большинству эффектов альфентанил весьма схож с фентанилом, но отличается более быстрым началом и меньшей продолжительностью действия.

Ремифентанил

Синтетическое производное фенилпиперидина, схожее с фентанилом по мощности. Характеризуется ультракоротким действием.

Дозирование

- Производится в виде белого кристаллического порошка в ампулах, содержащих 1,0, 2,0 или 5,0 мг ремифентанила гидрохлорида.
- Для поддержания анестезии с контролируемой вентиляцией рекомендуемая доза препарата варьирует от 0,05 до 3,0 мкг/кг/мин.

Фармакокинетика

- Ремифентанил быстро разрушается неспецифическими плазменными и тканевыми эстеразами, что объясняет короткий период полувыведения этого препарата (3–10 минут).
- Ремифентанил является контекстно-независимым препаратом (см. «Фармакокинетика и анестезия», с. 97), так как его период полувыведения, клиренс и распределение не зависят от продолжительности и скорости инфузии.

Эффекты

- Определенные свойства ремифентанила, такие как быстрое начало и короткая продолжительность действия, независимый от функции органов метаболизм и отсутствие аккумуляции, делают его пригодным для использования при различных хирургических манипуляциях. Вместе с тем этот препарат следует использовать с осторожностью при высокой скорости инфузии из-за опасности серьезных побочных эффектов, таких как брадикардия, гипотония, апноэ и мышечная ригидность.
- Так как препарат не обладает остаточным действием, еще до окончания инфузии ремифентанила следует обдумать альтернативный режим послеоперационного обезболивания.

Трамадол

Трамадол является фенилпиперидиновым аналогом кодеина. Это слабый агонист всех видов опиоидных рецепторов. Его аффинитет к μ -рецепторам в 20 раз выше, чем к прочим подтипам. Подавляет обратный захват норадреналина нейронами. Трамадол потенцирует высвобождение серотонина и вызывает нисходящее подавление ноцицепции.

Дозирование

- Доза при пероральном и парентеральном назначении одинакова — 50–100 мг каждые 4 часа.

Фармакокинетика

- Трамадол характеризуется высокой биодоступностью, достигающей при пероральном приеме 70%. Биодоступность может увеличиваться до 100% при применении повторных доз вследствие снижения эффекта первого прохождения. Препарат на 20% связывается с белками плазмы.
- Метаболизируется в печени путем отсоединения метиловых групп, образуя несколько метаболитов, лишь один из которых (О-десметилтрамадол) обладает анальгетической активностью. Объем распределения трамадола составляет 4 л/кг, период полувыведения 4–6 часов.

Эффекты

- При введении в эквивалентных дозах трамадол вызывает меньшую депрессию дыхательной и сердечно-сосудистой систем, чем морфин.
- Запоры встречаются реже, однако трамадол также вызывает наиболее распространенные побочные эффекты опиоидов (рвота, сонливость и головокружение).

- Противопоказан пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы, и при эпилепсии.

Метадон

Мощный опиоид, хорошо абсорбирующийся из ЖКТ. Биодоступность — 75%. Основное показание — заместительная терапия при злоупотреблении опиоидами (героин) у зависимых пациентов. Возможность такого применения обусловлено медленным началом и длительным эффектом, снижающим тяжесть абстиненции. Вместе с тем метадон сам вызывает зависимость.

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Данные препараты обладают аффинитетом к опиоидным рецепторам, но низкой внутренней активностью по сравнению с «чистыми» агонистами. Вследствие низкой активности частичные агонисты способны выступать как антагонисты «чистых» агонистов (морфин) или снижать ответ на введение последних при воздействии на одни и те же рецепторы. Другими словами, в присутствии частичных агонистов для полной реализации эффекта чистых агонистов требуется более высокая их доза. Частичные агонисты могут быть разделены на следующие две группы:

1. **Смешанные агонисты-антагонисты.** Они вызывают агонистический эффект при взаимодействии с одними опиоидными рецепторами и антагонистический эффект — при взаимодействии с другими. Примеры: пентазоцин, налбуфин и мептазинол.
2. **Препараты без антагонистического эффекта,** но снижающие выраженность эффекта агонистов при взаимодействии с опиоидными рецепторами.

Мептазинол

Мептазинол — синтетический анальгетик со смешанной агонистической-антагонистической активностью к опиоидным рецепторам. Действует через центральные холинергические механизмы, участвующие в анальгезии. В меньшей степени вызывает респираторную депрессию вследствие селективной активности в отношении MOR-1 рецепторов. Основной недостаток — высокая частота тошноты и рвоты — можно устранить назначением антимукарбиновых препаратов. Анальгетическая мощность в 10 раз ниже, чем у морфина. Эффект развивается быстро, продолжаясь 2–4 часа.

Бупренорфин

Бупренорфин в 30 раз сильнее морфина. Обладает высокой растворимостью в липидах, хорошо абсорбируется при сублингвальном приеме. При пероральном применении биодоступность низкая. Хотя период полувыведения составляет 3–4 часа, препарат обладает более продолжительным эффектом (до 8 часов). В целом бупренорфин и морфин вызывают похожие основные и побочные эффекты. Так как бупренорфин имеет очень высокий аффинитет к MOR-рецепторам, его эффекты не полностью устраняются налоксоном (см. опиоидные антагонисты).

Респираторная депрессия может потребовать лечения доксапрамом. Иногда возникающая тошнота и рвота бывает тяжелой и продолжительной.

Пентазоцин

Анальгетическая мощность пентазоцина в четыре раза ниже, чем у морфина. Пентазоцин малоэффективен в устранении тяжелой боли, что, возможно, частично объясняется отсутствием эйфории при его использовании. Вызывает тахикардию и повышение АД. Тошнота, рвота, причудливые сновидения и галлюцинации встречаются даже чаще, чем при применении морфина.

АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Налоксон и его более длительно действующее производное налтрексон занимают опиоидные рецепторы, но не обладают внутренней активностью — не вызывают реакцию данных рецепторов. Умеренные дозы, назначаемые в отсутствие опиоидов, не вызывают никакого эффекта; большие дозы, однако, могут сопровождаться эффектами антагонизма к эндорфинам.

Налоксон

Налоксон — опиоидный антагонист. Препарат устраняет опиоидные эффекты, связанные со стимуляцией μ -, κ - и δ -рецепторов. Вместе с тем налоксон демонстрирует максимальный аффинитет к MOR-рецепторам (μ).

Налоксон — препарат выбора для лечения респираторной депрессии, вызванной опиоидами. Обычная доза 200–400 мкг внутривенно, титруется до получения нужного эффекта. Препарат должен вводиться медленно во избежание реактивной легочной гипертензии с развитием острого отека легких, возможно, данный эффект связан с антагонизмом к эндогенным опиоидам. Меньшие дозы (0,5–1,0 мкг/кг; титрование по эффекту) могут использоваться для устранения нежелательных эффектов опиоидов, таких как зуд при интратекальном или эпидуральном введении опиоидов, при этом незначительно влияя на уровень анальгезии. Продолжительность эффективного антагонизма ограничена 30 минутами, поэтому более длительно действующие агонисты потребуют повторного введения налоксона или его длительной инфузии (5–10 мкг/кг/час). У зависимых пациентов следует применять препарат с осторожностью, так как введение налоксона может вызвать острый абстинентный синдром, сопровождающийся гипертензией, отеком легких и аритмиями. У пациентов без опиоидной зависимости введение налоксона может сопровождаться антианальгетическим эффектом.

Налтрексон

Налтрексон обладает схожим механизмом действия, но имеет фармакокинетические преимущества по сравнению с налоксоном. Этот антагонист характеризуется более длительным периодом полувыведения и при пероральном приеме сохраняет активность до 24 часов. Используется для лечения опиоидной зависимости и навязчивого переудания при морбидном ожирении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Analgesic Drugs. In: Calvey TN, Williams NE eds. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists, 4th Ed. Blackwell Science, 2001; 196–228.
2. Opioid Analgesics. Hutton P, Cooper GM, eds. Fundamental Principles and Practice of Anaesthesia. Martin Dunitz Ltd, 2002; 621–626.

Фармакология местных анестетиков

Хилэри Эджкомб, Грэхам Хокинг*

* E-mail: ghocking@btinternet.com

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Местный анестетик — это препарат, который, не влияя на сознание, временно подавляет возбудимость нервных окончаний и обратимо блокирует проведение импульсов по нервным волокнам в области введения. Существует немало лекарственных средств, которые помимо своего основного действия также способны создавать местную анестезию. Ниже мы остановимся только на тех препаратах, которые широко используются в качестве местных анестезирующих веществ в анестезиологической практике.

СТРУКТУРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Молекула местного анестетика включает липофильную гидрофобную ароматическую группу и заряженную гидрофильную аминогруппу. Связующая их углеводородная цепочка определяет класс препарата и имеет эфирную или амидную структуру. Примерами амидных анестетиков являются лидокаин, бупивакаин и прилокаин. К эфирным анестетикам относятся кокаин и аметокаин.

ЗНАЧИМЫЕ ОТЛИЧИЯ МЕЖДУ ЭФИРНЫМИ И АМИДНЫМИ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

Эфирная связь менее прочна, чем амидная, а потому эфирные анестетики менее стабильны в растворе и имеют небольшой срок хранения. Амидные анестетики сохраняют свою стабильность при нагревании и в отличие от эфирных могут быть автоклавированы. Метаболизм большинства эфирных местных анестетиков ведет к образованию парааминобензойной кислоты (ПАБК), которая является основной причиной аллергических реакций на препараты данной группы. Напротив, амидные анестетики крайне редко вызывают аллергические реакции, что также объясняет их более широкое применение в клинике.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ КАК ИЗОМЕРЫ

Местные анестетики также необходимо рассматривать с точки зрения их изомерии. Этот термин описывает существование химических соединений с одинаковым атомарным

составом и характером соединений, но с различной пространственной ориентацией относительно центрального (хирального) атома. Простой и понятный каждому пример — правая и левая рука, представляющие собой зеркальное отражение друг друга. Изомерия характерна для бупивакаина, у которого есть два стереоизомера (правовращающая (R+)- и левовращающая (S-)-формы), а также для прилокаина. Раствор препарата, который содержит оба изомера в равных количествах, называется рацемической смесью.

Почему важен изомеризм местных анестетиков?

Считается, что различия в строении R- и S-форм бупивакаина обуславливают определенные различия в их силе действия и профиле безопасности. Если вы наденете на правую ногу левый ботинок, то сразу поймете что это, во-первых, неудобно, а во-вторых, вызывает побочный эффект — боль! Именно по этой причине все большее число препаратов сегодня выпускается не в виде рацемических смесей, а как раствор одного из стереоизомеров. Примером тому может служить левобупивакаин. Другим известным примером стереоизомерии является кетамин. Вместе с тем в молекулах аметокаина (эфирный анестетик) и лидокаина нет хирального ядра (ахиральные молекулы), и как следствие эти анестетики не обладают стереоизомеризмом.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Местные анестетики блокируют ионные каналы нейрональных мембран и препятствуют передаче потенциала действия. Считается, что блокада развивается за счет связывания молекул местного анестетика (его ионизированной формы) с натриевыми каналами. Как результат происходит их инактивация, что влечет за собой нарушение деполяризации. Этот процесс протекает внутри клетки, поэтому для того чтобы проявить свой эффект, местный анестетик должен проникнуть через мембрану.

Второй возможный механизм действия местных анестетиков — нарушение функции ионных каналов в результате «встраивания»

Содержание

Местные анестетики широко используются как при проведении анестезии во время операции, так и для обезболивания в послеоперационном периоде. Знание общих аспектов фармакологии препаратов этой группы, а также определенных различий, существующих между ними, позволяет анестезиологу использовать их максимально безопасно и эффективно. В этой статье обсуждаются ключевые вопросы фармакологии местных анестетиков, а система «вопрос-ответ» облегчает усвоение материала. Для получения дополнительной информации обратитесь к разделу «Для дальнейшего чтения».

Hilary Edgcombe

Specialist Registrar,
Department of
Anaesthesia
John Radcliffe Hospital
Oxford OX3 9DU, UK

Graham Hocking

Consultant Anaesthetist,
Sir Charles Gairdner
Hospital
Perth, Western Australia

молекул препарата в мембрану клетки («теория мембранного распространения»). Считается, что этот процесс главным образом обеспечивается действием неионизированной формы препарата с внешней стороны нейрона. Нервные волокна отличаются по своей чувствительности к местным анестетикам. В целом волокна меньшего диаметра более чувствительны, чем большего, но миелинизированные волокна блокируются быстрее, чем немиелинизированные того же диаметра. Блокада развивается следующим образом: сначала идет потеря сенсорной, затем — температурной, далее — тактильной и проприоцептивной чувствительности. В последнюю очередь развивается моторная блокада. Поэтому при использовании местной анестезии уже не ощущающий боли пациент может чувствовать прикосновение.

ЗНАЧЕНИЕ pKa МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА

Все местные анестетики являются слабыми основаниями, поэтому в растворе они существуют в двух формах: неионизированной (B) и ионизированной (BH⁺). Под pKa слабого основания понимают тот уровень pH, при котором обе формы присутствуют в растворе в равных количествах. Поскольку pH тканей отличается от pKa препаратов, большая часть молекул соединения будет либо заряжена, либо останется в неионизированной форме. Эти процессы отражает уравнение Хендерсона—Хассельбаха:

$$pKa - pH = \log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right),$$

где [B] — концентрация неионизированной формы; [BH⁺] — концентрация ионизированной формы препарата.

Как может pKa местного анестетика влиять на скорость начала его действия?

Значение pKa местного анестетика определяет степень ионизации раствора при определенном значении pH. Поскольку значения pKa всех местных анестетиков более 7,4, то при физиологических условиях (pH = 7,4) доля ионизированной фракции будет выше, чем неионизированной. Вместе с тем у различных препаратов соотношение ионизированной и неионизированных форм варьирует. Например, pKa лидокаина составляет 7,9, и при pH 7,4 в неионизированном виде находится около 25% препарата. Значение pKa бупивакаина равно

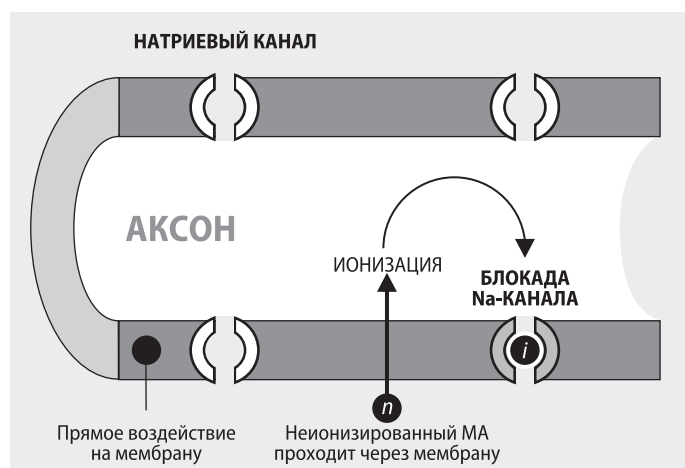


Рисунок 1. Механизмы действия местных анестетиков

8,1, таким образом, при pH 7,4 останется неионизированной еще меньшая часть препарата (≈15% молекул).

Для того, чтобы подействовать, местный анестетик должен проникнуть через липидную мембрану внутрь клетки. Неионизированная форма диффундирует в клетку легче, чем ионизированная. Препарат, доля неионизированной фракции которого при физиологическом pH будет пропорционально больше, чем ионизированной, достигнет точки приложения своего действия быстрее. Именно поэтому лидокаин начинает действовать быстрее, чем бупивакаин.

Может ли эта теория объяснить, почему местные анестетики неэффективны в инфицированных тканях?

Характерной особенностью инфицированной ткани является повышение ее кислотности. Поскольку показатель pH ткани снижен, доля неионизированной фракции анестетика уменьшается. Следовательно, начало действия препарата замедляется, а эффективность его падает. Кроме того, обильное кровоснабжение ткани при воспалении может сопровождаться ускоренной элиминацией местного анестетика — он может быть удален еще до того, как подействует на локальные нервные окончания.

Какие дополнительные физико-химические характеристики местного анестетика могут влиять на его действие?

Структура ароматического кольца и длина углеводородной цепи молекулы местного анестетика определяют его способность растворяться в липидах и, как следствие, влияют на силу его действия. Чем выше липофильность местного анестетика, тем легче он проникает через мембрану клетки. Чем меньше требуется препарата для развития необходимого эффекта, тем мощнее его действие. Например, липофильный бупивакаин в четыре раза сильнее лидокаина. Это находит отражение в концентрациях стандартных растворов этих двух препаратов. Бупивакаин, как более мощный местный анестетик, выпускается в концентрациях от 0,1% до 0,5%. Относительно слабый лидокаин применяется в клинике в виде 1% или 2% растворов.

Длительность действия местных анестетиков также зависит от их структуры, прежде всего от длины промежуточной цепи, соединяющей ароматическое кольцо и аминогруппу. Важно отметить, что связывание с белками также оказывает существенное влияние на длительность действия местного анестетика. Каждый анестетик характеризуется своей степенью связывания с белками, что зависит от строения его молекулы. Например, для лидокаина она составляет 65%, в то время как для бупивакаина — 95%. Следовательно, можно предположить, что бупивакаин будет иметь большую длительность действия, чем лидокаин, что и подтверждается на практике. Напротив, новокаин (эфирный анестетик) только на 6% связывается с белком и характеризуется очень небольшой продолжительностью действия.

Различия в степени связывания с белками плазмы объясняют разную продолжительность побочных эффектов при их возникновении. Именно по этой причине бупивакаин более токсичен, чем лидокаин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Абсорбция и перераспределение

Местные анестетики блокируют нервные структуры, расположенные в зоне их введения, например в коже, подкожных тканях, субарахноидальном и эпидуральном пространствах. Часть анестетика абсорбируется в системный кровоток, причем скорость абсорбции зависит от васкуляризации той области, куда введен анестетик, и вазоактивных свойств самого препарата или адъювантов. Ряд местных анестетиков при использовании их в низких концентрациях проявляет сосудорасширяющий эффект, что увеличивает их системную абсорбцию. Этого можно избежать при использовании специальных форм препаратов, содержащих вазоконстрикторы, такие, как адреналин или фелипрессин. Кокаин, напротив, обладает сосудосуживающим эффектом.

Распределение препаратов зависит от степени их связывания с тканевыми и плазменными белками. Как обсуждалось выше, чем больше степень связывания с белками, тем больше продолжительность действия и длительность побочных эффектов.

Метаболизм и выделение

Метаболизм эфирных и амидных анестетиков протекает по-разному. Все эфирные анестетики, кроме кокаина, быстро разрушаются плазменными эстеразами до неактивных соединений и, как следствие, имеют короткий период полувыведения. Кокаин подвергается гидролизу в печени. Метаболиты эфиров выводятся почками. Амидные анестетики расщепляются амидазами печени. Это более медленный процесс, а значит, и период полураспада амидных препаратов больше, в результате чего при их частом дробном введении или продленной инфузии может наступить кумуляция. Прилокаин метаболизируется не только в печени, но и других тканях.

Какие местные анестетики способны в большей степени повлиять на плод при использовании во время беременности и почему? Каковы возможные последствия применения местных анестетиков при дистрессе плода?

Поскольку эфирные анестетики метаболизируются достаточно быстро и проникают через гематоплацентарный барьер в незначительных количествах, поэтому их влияние на плод минимально. Амидные анестетики лучше проходят через плаценту, причем плацентарная проницаемость больше для тех препаратов, которые в меньшей степени связаны с белками (например, лидокаин).

При дистрессе плода может развиваться ацидоз. Большая часть анестетика, поступившего в систему фетальной циркуляции, будет ионизирована, и, следовательно, его молекулы будут неспособны вернуться в кровь матери. Это явление, известное под названием «ионная ловушка», может сопровождаться интоксикацией плода. Нежелательные эффекты местных анестетиков маловероятны при использовании низких доз препаратов во время спинальной анестезии, но могут иметь серьезное значение при проведении у беременной женщины эпидуральной или проводниковой блокады и введении большого количества анестетика.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Приготовление местных анестетиков

Местные анестетики могут использоваться в виде растворов для инъекций, спреев, кремов и гелей. Они выпускаются в виде гидрохлоридов и имеют кислую реакцию, что облегчает их растворимость в воде. Заметим, что в соответствии с современными требованиями ряд новых анестетиков описывается с позиций числа свободных оснований, тогда как давно используемые препараты характеризуются по общему количеству гидрохлоридов. Вот почему, например, 10 мл 0,5% бупивакаина (рацемическая смесь) содержит меньше молекул местного анестетика, чем 10 мл 0,5% левобупивакаина. Сегодня большинство растворов местных анестетиков выпускается с 0,1% метабисульфитом натрия или другими консервантами, а иногда также включает противогрибковые адъюванты. Для емкостей с местным анестетиком большого объема в качестве консерванта применяется раствор метилпарагидроксибензоата (1 мг/мл). Для усиления эффекта местные анестетики официально или даже в ряде случаев самостоятельно комбинируют друг с другом (например, крем EMLA — эвтектическая, или «легкоплавкая» смесь местных анестетиков) или же используют с теми или иными адъювантами. С этой целью применяются адреналин в разведении 1 : 200 000, бикарбонат натрия (например, 0,15 мл 8,4% раствора на 10 мл 0,5% бупивакаина) и глюкоза (обычно 80 мг/мл).

Как адреналин, бикарбонат и глюкоза влияют на действие местных анестетиков?

Адреналин действует как вазоконстриктор. При его добавлении к анестетику, например к лидокаину, вазодилатирующий эффект последнего уменьшается, что ведет к снижению скорости его абсорбции из области введения в системный кровоток. За счет прямого сосудосуживающего эффекта адреналина также уменьшается объем кровопотери в зоне введения анестетика.

Бикарбонат добавляется к местному анестетику во время анестезии с целью увеличения pH окружающих тканей. Это приводит к меньшей ионизации препарата и увеличению скорости наступления блокады. Но, поскольку неионизированная форма местного анестетика менее растворима, чем гидрохлорид, добавление большого количества бикарбоната может привести к преципитации раствора.

Добавление глюкозы к бупивакаину увеличивает его баричность (плотность) по отношению к ликвору. При использовании данной смеси для спинальной анестезии обеспечивается управляемое распространение анестетика в спинальном пространстве.

Какие побочные эффекты местных анестетиков вы знаете?

Возможные проблемы

При попадании в системный кровоток большого объема местного анестетика может развиваться токсическая реакция. Наиболее опасным препаратом является бупивакаин, хотя потенциальной токсичностью обладают все без исключения местные анестетики. Токсичность местных анестетиков обусловлена их блокирующим влиянием на мембраны клеток ЦНС и сердечно-сосудистой

системы. Нейротоксичность проявляется пощипыванием губ, дизартрией, нарушением сознания и судорогами. Воздействие местных анестетиков на ионные каналы сердца ведет к появлению аритмий и снижению сократимости миокарда. Кардиотоксический эффект бупивакаина с трудом поддается терапии, поскольку прочные белковые связи препятствуют обратному выходу препарата из клеток миокарда (могут быть эффективны эмульсии липидов, используемые для парентерального питания. — *Прим. редактора*). Лидокаин, напротив, может применяться как антиаритмический препарат.

Непредвиденные токсические реакции могут возникать на фоне некоторых состояний, изменяющих фармакокинетику самого препарата, например, вследствие нарушения метаболизма при сопутствующей сердечной или печеночной недостаточности, нарушения связи с плазменными белками или взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Прочие клинические проблемы носят более специфичный характер для каждого анестетика. Аллергия на парааминобензойную кислоту, являющуюся метаболитом большинства эфирных анестетиков, уже рассматривалась выше. Прилокаин метаболизируется до

О-толуидина, который у некоторых пациентов может вызвать метгемоглобинемию. Являясь сильным вазоконстриктором, кокаин противопоказан пациентам, получающим сосудосуживающие препараты, например ингибиторы моноаминоксидазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знания фармакологии местных анестетиков позволяют анестезиологу предугадать время начала, а также силу и продолжительность действия того или иного препарата в конкретной ситуации и оценить потенциальный риск его использования. Научный подход максимально повышает эффективность и безопасность применения местной анестезии в широкой клинической практике.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists: 4th Edition: Calvey TN and Williams NE. Blackwell Publishing 2001.
2. Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care, 3rd Ed: Peck, Hill and Williams. Cambridge Medical 2003.
3. Lagan G, McClure HA. Review of local anaesthetic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2004; **15**: 247–254.
4. Tuckey JM. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Update in Anaesthesia* 1994; **4**: 19–24. Available at: www.worldanaesthesia.org.

РАЗДЕЛ 3

ФИЗИКА И ОБОРУДОВАНИЕ

Газы и пары	155
Испарители	161
Физика потока	167
Дыхательные контуры в анестезиологии	171
Единицы системы SI	177
Увлажнение дыхательной смеси	178
Улавливание и удаление газообразных и летучих анестетиков	181
Практическое применение пульсоксиметрии	184
Измерение артериального давления	189
Биологические сигналы и их измерение	193
Анализ респираторных газов	200
Электричество и магнетизм	204
Тепловой баланс	212
Деконтаминация медицинского оборудования	218
Пожары и взрывы в операционной	221

Газы и пары

Бен Гупта

E-mail: drbengupta@gmail.com

ОСНОВЫ ФИЗИКИ

Все вещества существуют в одном из трех состояний, или фаз, — твердой, жидкой или газообразной. Когда газ находится в равновесии с соответствующей жидкостью, он называется паром. В этих условиях молекулы переходят из жидкости в газ со скоростью, равной той, с которой они движутся в обратном направлении (из газа в жидкость). Многие жидкости, включая воду, имеют собственную парообразную составляющую, находящуюся при комнатной температуре в равновесии с жидкостью. При повышении температуры окружающей среды количество молекул, находящихся в парообразном состоянии, повышается до тех пор, пока не будет достигнуто новое состояние равновесия. Очевидно, что при определенной температуре (точка кипения) все молекулы жидкости переходят в газовую фазу — в этой точке такое понятие, как пар, перестает существовать. Вместе с тем и при температуре выше точки кипения остается возможность превратить часть газа в жидкость — для этого необходимо повысить давление газа. По мере повышения температуры газа эта задача становится все труднее выполнимой, а когда достигается критическая температура — невозможной. Критическая температура — это температура, при превышении которой вещество не может более существовать в жидкой фазе.

Критическое давление является близким и в то же время отличающимся понятием. Критическое давление — это давление, которое создает газ при достижении критической температуры. Можно сказать также, что это давление, которое необходимо для сжижения газа при критической температуре. С физической точки зрения оба значения будут эквивалентны.

Давление пара — это давление, оказываемое паром, находящимся в равновесии с жидкостью. В анестезиологии также широко используется термин «давление насыщенных паров», хотя слово «насыщение» некорректно отражает факт растворения паров в атмосферном воздухе. Пар представляет собой газ, и в нормальных условиях газы обладают

бесконечной растворимостью друг в друге, то есть, если нет раствора или растворителя, газы просто перемешиваются между собой. Это может показаться малозначимым, но понимание того факта, что пар по сути своей является газом, а значит, и ведет себя так же, как газ, является исключительно важным аспектом при рассмотрении процессов, происходящих с паром в различных условиях.

По мере повышения температуры давление пара возрастает нелинейно, при этом точка кипения жидкости определяется как температура, при которой давление пара соответствует атмосферному давлению (рисунок 1). Давление пара не зависит от атмосферного давления, например, давление паров воды при любой температуре будет одинаковым как на уровне моря, так и на вершине Эвереста. Однако температура кипения уменьшается с повышением высоты, так как при этом уменьшается атмосферное давление. Это означает, что давление паров становится равным атмосферному давлению в точке кипения при более низкой температуре. Стандартная точка кипения — температура, при которой давление паров жидкости составляет 1 бар (100 кПа, 1 атм.).

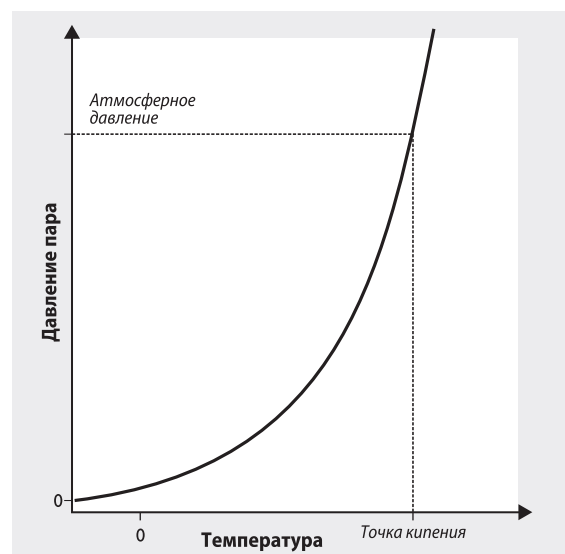


Рисунок 1. Кривая «температура—давление» стандартного ингаляционного анестетика

Содержание

Использование ингаляционных анестетиков было начато в XIX веке и внесло огромный вклад в развитие хирургии. В настоящее время в ряде стран доступен широкий выбор ингаляционных анестетиков, но основные принципы их использования остаются схожими. Четкое понимание свойств часто применяемых в анестезиологии газообразных и парообразных веществ является залогом безопасного проведения анестезии.

Ben Gupta

Anaesthetic Registrar,
Sir Charles Gairdner
Hospital,
Perth, Western Australia

Кроме того, давление паров не зависит от температуры окружающей среды. Однако на практике температура окружающей среды все-таки влияет на температуру жидкости, а следовательно, и на давление паров. Это имеет смысл, если вы вспомните, что пар — это газ, находящийся в равновесии со своей жидкостью. Он подчиняется закону Дальтона (см. ниже) и ведет себя независимо от других газов, с которыми он смешан.

Тот факт, что точка кипения снижается при уменьшении давления в окружающей среде, может быть использован для проверки эффективности устройств для аспирации (отсосы), применяемых на практике. Снижение температуры кипения жидкости в запечатанном отсеке прибора будет связано со снижением давления. Вещества, обладающие низкой точкой кипения, имеют высокое давление насыщенных паров и часто называются «летучие жидкости».

Последнее из ключевых понятий — *тройная точка*. *Тройная точка вещества* — это температура и давление, при котором вещество существует в термодинамическом равновесии, то есть одновременно в жидком, газообразном и твердом состоянии. Для воды это значение при 611,7 кПа равно 273,16 °K (0,01 °C). Важно, что тройная точка воды используется как стандартная точка отсчета температурной шкалы Кельвина, которая принята для обозначения температуры в системе SI.

ГАЗОВЫЕ ЗАКОНЫ

Давление, объем и температура

При описании поведения газов такие их характеристики, как температура, давление и объем, тесно взаимосвязаны, что позволяет сформулировать так называемые «газовые законы». Они представлены вашему вниманию ниже, на рисунке 2.

Распространенной ошибкой является утверждение о том, что давление прямо пропорционально объему, тогда как оно обратно пропорционально, что дает нам гиперболическую кривую, представленную на рисунке 2. Во втором и третьем законах переменные прямо пропорциональны друг другу, что дает нам прямую линию на графике.

Суммарный (общий) закон газа получается при комбинации трех предыдущих законов и может быть представлен следующим образом:

$$\frac{PV}{T} = K$$

или в развернутом виде:

$$\frac{P_1V_1}{T_1} = \frac{P_2V_2}{T_2}$$

В данном уравнении присутствуют две известные переменные, тогда как третий параметр является величиной постоянной. Газовые законы могут использоваться для подсчета изменений одного из известных значений при изменении остальных. Например, при начальном давлении и объеме кислорода в баллоне, соответственно 137 бар и 1,2 литра (температура принята за величину постоянную) можно подсчитать объем



Рисунок 2. Три газовых закона

A — первый закон — закон Бойля (Boyle); **B** — второй закон — закон Чарльза (Charles), **B** — третий закон — закон Гей-Люссака (Gay-Lussac)

кислорода при давлении 1 бар. Если принять давление в комнате равным 1 бару, можно определить объем кислорода, который поступит к пациенту до полного опустошения баллона. Кроме того, если известна скорость подачи кислорода, то можно подсчитать время, в течение которого можно использовать этот баллон. При выполнении таких расчетов используются единицы давления и объема не играют роли (см. таблицу 1). Однако для представления температуры потребуется шкала, начинающаяся с абсолютного нуля, — таким образом, необходимо использовать шкалу Кельвина.

Согласно системе SI основной единицей давления является **паскаль (Па)**, представляющий собой силу в один ньютон (Н) на квадратный метр (м²). Однако на практике используется множество различных единиц. В таблице 1 показаны эквивалентные значения единиц давления, использующихся в анестезиологии. Давление в газовых баллонах обычно измеряется в барах.

Закон Авогадро (Avogadro)

Данный закон гласит, что при постоянных температуре и давлении в равных объемах различных газов будет содержаться одинаковое количество молекул. Обратное утверждение гласит, что при постоянной температуре и давлении 1 моль любого газа будет занимать одинаковый объем (22,4 литра при давлении в 1 атм. и температуре 1 °C). Как закон Авогадро, так и общий газовый закон используются для получения уравнения идеального газа:

$$P \times V = n \times R \times T,$$

где n — количество молей газа, R — универсальная газовая постоянная (8,314), T — температура.

Например, уравнение идеального газа может использоваться при описании поведения закиси азота в баллоне (см. ниже).

Число Авогадро (L)

Число молекул, содержащихся в 1 моле любого вещества, эквивалентно количеству атомов в 12 граммах чистого углерода (¹²C). Число Авогадро составляет приблизительно 6×10^{23} /моль.

На практике может быть использовано для подсчета молей вещества, если общий вес его неизвестен, а молекулярный вес частиц — величина известная:

$$\text{Количество молей} = \frac{\text{масса вещества (грамм)}}{\text{молекулярная или атомная масса}}$$

Таблица 1. Единицы измерения давления

Единицы	Коэффициент пересчета в атм.
Атмосфера (атм., atm)	1
Бар (бар, bar)	1
Килопаскаль (кПа, kPa)	101,3
Миллиметры ртутного столба (мм рт. ст., mm Hg)	760
Торр (мм рт. ст. 0 °C, torr)	760
Сантиметры водного столба (см вод. ст., cm H ₂ O)	1033,2
Фунты на квадратный дюйм (PSI)	14,7

Закон Генри (Henry)

Закон Генри гласит, что при постоянной температуре количество газа, растворенного в жидкости, прямо пропорционально парциальному давлению газа, контактирующего с ее поверхностью. Для любой комбинации различных газов, жидкостей и температур существуют уникальные коэффициенты, или константы, растворимости. Температура влияет на растворимость газов, например, при высокой температуре газ будет хуже растворим в жидкости (при постоянном давлении). Закон Генри важен для описания испарения ингаляционных анестетиков и поведения газов в физиологических условиях (см. ниже).

Закон Дальтона (Dalton)

Давление газа в смеси не зависит от давления других газов, находящихся в этой смеси. Этот закон может быть также сформулирован как «общее давление смеси газов равно сумме парциальных давлений ее составляющих». Закон Дальтона указывает нам, что в смеси газов молекулы находятся так далеко друг от друга, что каждый газ ведет себя так, как в отсутствии других газов. Как было упомянуто выше, закон Дальтона объясняет, почему внешнее давление не влияет на давление паров.

Несовершенство газовых законов

В реальности газовые законы, описанные выше, не всегда справедливы, они ссылаются на теоретический идеальный газ. Однако в реальных условиях эти концепции в общем справедливы, и до тех пор, пока используются коэффициенты коррекции, газовые законы могут применяться на практике. Отметим, что газовые законы точны только применительно к газам с температурой выше критической.

ГАЗЫ И ПАРЫ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Газы, используемые в анестезиологии, хранятся в баллонах и по системе магистралей подаются от центральной станции в лечебное учреждение. Каждый баллон окрашен в цвет, соответствующий газу, находящемуся

Таблица 2. Цветовая кодировка газовых баллонов в Европе

Газ	Цвет фланца
Кислород	Белый
Закись азота	Голубой
Углекислый газ	Серый
Гелий	Коричневый
Медицинский воздух	Черно-белый
Гелиокислородная смесь	Коричнево-белый
Энтонокс (50% воздух + 50% N ₂ O)	Голубой с белыми полосками

Таблица 3. Кислородные баллоны

Тип баллона	Водный объем (л)	Давление заполнения	Объем O ₂ при 1 баре
C	1,20	137	170
D	2,32	137	340
E	4,68	137	680
F	9,43	137	1360

Значения приведены для полного баллона при 15 °C. Значения могут варьироваться у различных производителей и при колебаниях температуры и давления окружающей среды.²

в нем. В каждой стране используется собственная цветовая маркировка баллонов с газами. Это означает, что цвет баллона никогда не должен использоваться в качестве единственного признака того, какой газ в нем содержится, — нужно всегда смотреть на маркировку.

С целью согласования и повышения безопасности в европейских странах недавно был принят стандарт EN 1089-31. В соответствии с ним фланец баллона является единственной частью, по цвету которой можно идентифицировать газ, тогда как цвет самого баллона может варьироваться у различных производителей. Цвета фланцев газовых баллонов представлены в таблице 2. В настоящее время углекислый газ практически не используется в анестезиологии, однако цвет фланца баллонов с этим газом тоже нужно помнить. Баллоны должны проверяться производителем с определенной регулярностью. Тесты давления, прочности, сжатия, наличия перегибов и ударостойкости проводятся у одного баллона из ста. Каждый газ по отдельности более подробно описан ниже.

Кислород

Точка кипения кислорода –183 °C, критическая температура –119 °C. Это означает, что при комнатной температуре он находится выше своей критической температуры и существует как газ, ведя себя согласно газовым законам. Это важно, потому что к кислороду может быть применен закон Бойля, а это позволяет нам по давлению в баллоне судить об истинном объеме оставшегося в нем газа. Однако при больших колебаниях температуры окружающей среды могут происходить ошибки определения объема кислорода.

Производство и хранение кислорода

Кислород может храниться под давлением в баллонах из молибденовой стали. Баллоны могут быть скомбинированы в общий «банк» и подключены к разводке. Преимущество такого объединения состоит в снижении стоимости, транспортировке и замене пустых баллонов. Баллоны с кислородом могут быть разных размеров, в операционных наиболее часто используются размеры D и E. Давление заполнения и объемы различных кислородных баллонов представлены в таблице 3.

Как написано выше, для превращения его в жидкость кислород необходимо охладить до –119 °C. Когда газ находится в жидком состоянии, он занимает меньший объем. Таким образом, если небольшой объем жидкости нагреть, то кислород превратится в газ, занимающий гораздо больший объем. Как альтернатива баллонам кислород может храниться в специальных

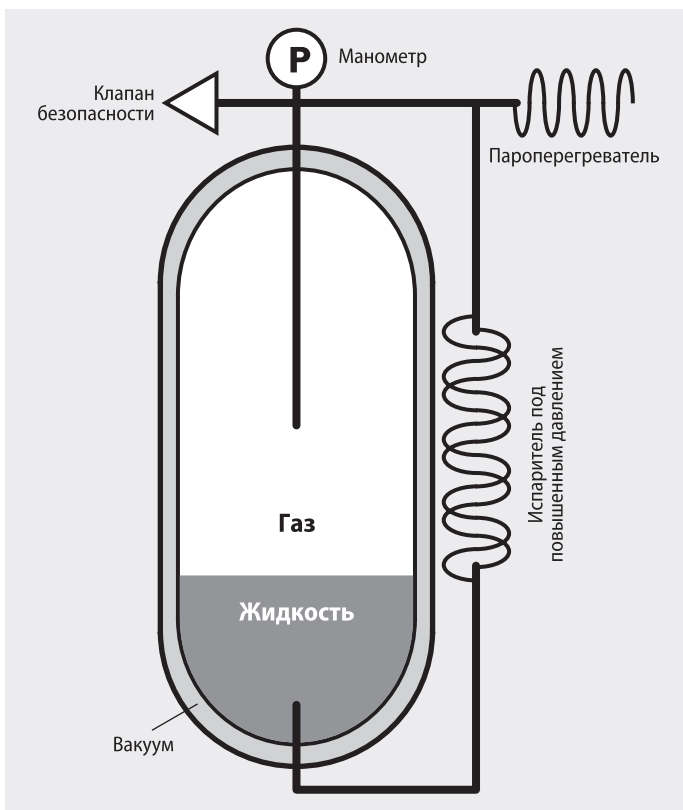


Рисунок 3. Вакуумно-изолированный испаритель

Обратите внимание, что газ находится над уровнем жидкости. Газ поступает в систему трубок сверху, а при условии высокого потребления жидкий кислород поступает через систему трубок, находящуюся в дне контейнера, нагнетается вверх и затем в газообразном состоянии подается в разводку

емкостях в жидком состоянии. В этом случае гораздо больший объем кислорода может быть транспортирован или сохранен в течение длительного времени, однако, как показано ниже, существует проблема с поддержанием низкой температуры жидкости.

Вакуумно-изолированные испарители

Вакуумно-изолированный испаритель (ВИИ) — это контейнер, предназначенный для хранения жидкого кислорода. Он разработан для постоянного поддержания жидкости при низких температурах. Контейнер состоит из двух слоев, наружный из высокоуглеродистой стали, отделенной вакуумной прослойкой от внутреннего слоя из нержавеющей стали, внутри которого и находится жидкий кислород (рисунок 3). Температура внутри контейнера $-170\text{ }^{\circ}\text{C}$, и жидкость в нем находится под давлением в 10,5 бара. Газообразный кислород над жидкостью проходит через пароперегреватель для повышения температуры до уровня окружающей среды. После этого он подается в систему трубок, по которым с постоянным потоком поступает в палаты и операционные. Постоянная работа системы подогрева позволяет добиться устойчивого и непрерывного перехода жидкого кислорода в газообразное состояние, а затем и подачи его в систему трубок. Постоянный отток газа в систему трубок предотвращает рост давления внутри контейнера. При слишком высоком давлении внутри контейнера (выше 17 бар) происходит открывание специального клапана и избыток газа сбрасывается в атмосферу.

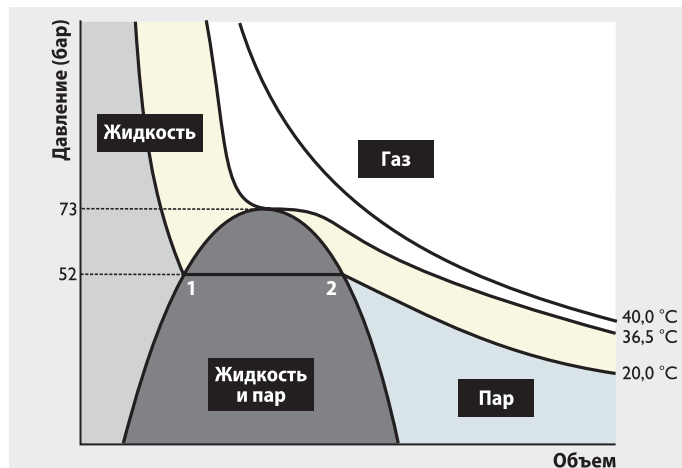


Рисунок 4. Изотермы закисы азота

Узловые точки изотерм, отраженные на графике давление–объем, которые существуют при одинаковых температурах. Заметьте, что при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ закись азота подчиняется закону Бойля. Точки 1 и 2 соответствуют баллону с закисью. Несмотря на колебания объема давление поддерживается на постоянном уровне

Наоборот, при низком давлении в контейнере, что может произойти в результате повышенного потребления кислорода лечебным учреждением, сжиженный кислород может быть выведен, пропущен через испаритель и возвращен в ВИИ в газообразной форме, для того чтобы выровнять давление. Количество доступного кислорода определяется путем взвешивания контейнера на встроенных весах. Сжиженный кислород используется крупными лечебными учреждениями, а дозаправка контейнера может проводиться с помощью автоцистерны.

Закись азота

Температура кипения закисы азота $-88,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, а критическая температура $+36\text{ }^{\circ}\text{C}$. Поскольку в большинстве стран закись азота содержится при температуре ниже критической, то он находится в равновесном состоянии газ—жидкость, соотношение частей в этой пропорции зависит от приложенного давления. Тем не менее в нормальных условиях газовые законы к закисы азота неприменимы.

В отличие от кислорода давление внутри баллона с закисью азота ничего не скажет нам о количестве оставшегося в баллоне вещества — оно постоянно и при комнатной температуре будет составлять около 52 бар. Как показано на рисунке 4, 52 бара — это давление, при котором закись азота сжижается, и одновременно это давление ее пара при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. В баллоне при комнатной температуре закись азота находится в равновесном состоянии пар—жидкость. При выводе определенного объема пара часть жидкости тут же испаряется, поддерживая таким образом состояние равновесия и давление внутри баллона. Когда пар покидает баллон, происходит временное снижение давления, но оно быстро восстанавливается, поднимаясь до 52 бар.

Для расчета доступного количества закисы азота необходимо взвесить баллон, вычсть вес пустого баллона, а после этого подсчитать количество молей закисы азота, используя число Авогадро (см. ниже).

После этого для расчета количества оставшегося газа может быть использовано уравнение идеального газа. Принимая это во внимание, можно понять, почему баллоны с закисью не заполнены до определенного давления. Вместо давления используется величина, называемая *отношение заполнения*. Это отношение веса баллона, заполненного закисью азота, к весу баллона, заполненного водой. В Великобритании отношение заполнения равно 0,75, однако в странах с более жарким климатом оно снижено до 0,67.

Энтонокс

Энтонокс — торговое название (*BOC Medical*) смеси из 50% закиси азота и 50% кислорода. Поставляется в баллонах под давлением 137 бар при 15 °С или доставляется по системе трубок под давлением в 4 бара (Великобритания). Для энтонокса, как и для любой другой смеси газов, критическая температура называется *псевдокритической*. Однако в анестезиологии термин псевдокритическая температура часто используется для описания температуры, при которой энтонокс начинает разделяться (или «расслаиваться») на составляющие части. Строго говоря, необходимо использовать термин «расслаивающая температура», однако термин «псевдокритическая температура» распространен шире.

Как сказано выше, при температуре ниже псевдокритической существует вероятность, что отдельные газы, входящие в энтонокс, осуществят переход в жидкое состояние. На практике это означает, что закись азота начинает сжижаться. Псевдокритическая температура энтонокса составляет приблизительно –6 °С, она может несколько варьировать в зависимости от давления внутри баллона. При псевдокритической температуре и ниже концентрация кислорода в смеси растет, поскольку закись переходит в жидкую фазу. Это важно для клинической практики, поскольку первоначально пациенту будет подаваться газ с повышенным содержанием кислорода, однако через некоторое время поток иссякнет — произойдет переход закиси азота обратно в газообразное состояние, и пациенту будет поступать гипоксическая смесь с повышенным содержанием N₂O. Конструкция баллонов энтонокса призвана предотвратить это явление, трубка забора газа расположена почти у самого дна, на границе с жидкой фазой внутри баллона. Это означает, что при переходе закиси азота в жидкую фазу образуется «водяной замок», предотвращая дальнейший забор газа. Для предотвращения разделения компонентов смеси производитель рекомендует хранить баллоны в горизонтальном положении на протяжении суток при температуре выше 10 °С или в течение двух часов подогретыми до 10 °С (или до температуры тела в течение 5 минут), а затем полностью перевернуть баллон три раза.³

Газы в смеси энтонокс не ведут себя так, как можно было бы предсказать, глядя на их индивидуальные свойства, а псевдокритическая температура энтонокса соотносится с внешним давлением нелинейно. Наивысшее значение псевдокритической температуры достигается при 117 барах (–5,5 °С) и снижается как при более низких, так и более высоких давлениях. В Великобритании

Уравнение Гагена—Пуазейлля для ламинарного потока через трубку

$$\text{Поток (Q)} = \frac{\pi \times \Delta P \times r^4}{8 \times \eta \times l},$$

где Q — поток, ΔP — разница давлений, η — вязкость, l — длина трубки, r — радиус трубки.

при давлении в трубках 4 бара псевдокритическая температура составляет приблизительно –30 °С.

Гелиокс

Гелиокс — смесь кислорода и гелия. Процентное содержание кислорода может варьировать от 21% до 50%. Гелиокс можно применять у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей, однако достоверных данных о его пользе недостаточно.⁴ Теоретически у пациентов с обструкцией в дыхательных путях преобладает турбулентный поток. По сравнению с кислородом и азотом гелий обладает низкой плотностью, что способствует повышению потока газа при наличии турбулентного потока в дыхательных путях. При ламинарном потоке плотность газа не играет никакой роли (см. «Физика потока» на с. 167).

ЛЕТУЧИЕ АНЕСТЕТИКИ

Ингаляционные анестетики известны также под названием «летучие», потому что все они отличаются сравнительно высоким давлением паров при комнатной температуре. Различия могут быть проведены между такими агентами, как изофлюран и галотан, которые представляют собой жидкости при комнатной температуре, и газообразными агентами, например закисью азота и ксеноном, являющимися газами при комнатной температуре.

Летучие анестетики реализуют свой эффект в соответствии с парциальным давлением в крови — чем выше парциальное давление, тем сильнее анестетический эффект. В соответствии с законом Генри парциальное давление анестетика, растворенного в крови, пропорционально парциальному давлению, которое создает его пар в альвеолах. Закон Генри говорит нам о том, что парциальное давление, оказываемое парами анестетика в альвеолах, не зависит от других газов, присутствующих в смеси. Таким образом, факторы, влияющие на давление, оказываемое парами анестетика, — это давление пара и количество агента, поступающего в единицу объема альвеол (зависит от концентрации паров анестетика в газовой смеси).

Испарители

Испаритель — устройство для точного дозирования паров анестетика при добавлении его в дыхательную смесь. Испаритель будет определять концентрацию паров анестетика в альвеолах и в целом не влияет на давление паров анестетика в смеси, которое остается относительно постоянным. *Парциальное давление* анестетика в альвеолах нарастает, когда испаритель подает повышенное количество анестетика, в результате чего растет его концентрация в смеси газов. Лишь один параметр может повлиять на давление паров анестетика в испарителе — это температура.

Когда весь пар выведен, начинается парообразование в жидкой части анестетика для того, чтобы поддержать равновесие. Это эндотермическая реакция, которая охлаждает жидкость, тогда как *латентное тепло испарения* приходит от жидкости в форме тепловой энергии. Давление паров анестетика падает, что потенциально может способствовать снижению концентраций паров анестетика и прекращению анестезии. Для решения этой проблемы современные испарители имеют различные встроенные механизмы для компенсации перепадов температуры.

Высота

Любимый вопрос многих экзаменаторов: «Как надо настроить испаритель, если вы проводите анестезию пациенту на определенной высоте?» Ответить на поставленный вопрос вам поможет знание двух принципов. Первый из них — глубиной анестезии можно управлять путем изменения парциального давления анестетика в альвеолах (закон Генри). Второй — только два фактора изменяют парциальное давление — давление паров анестетика в испарителе и концентрация этих паров во вдыхаемой смеси. Давление паров не меняется с атмосферным давлением, таким образом, оно остается

постоянным на высоте. Концентрация паров анестетика во вдыхаемой смеси зависит от соотношения объемов газа, пропущенного через испаритель и прошедшего мимо него (*коэффициент разделения*). Поскольку концентрация паров зависит от этого соотношения, она также не будет изменяться с увеличением высоты. Таким образом, правильный ответ на вопрос — при изменении высоты настройки испарителя менять не надо. Для полноты ответа, однако, необходимо отметить, что температура окружающей среды, как правило, значительно снижается по мере увеличения высоты, что может нарушить эффективность работы механизмов температурной компенсации в испарителе.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

- Basic Physics and Measurement in Anaesthesia. Paul D. Davis, Gavin NC Kenny. Elsevier 2003. ISBN 0 7506 4828 7. Chapters 4, 11 & 21.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ И ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСОВ

1. British standard EN 1089-3: 2004. Transportable gas cylinders. Gas cylinder identification (excluding LPG). Colour Coding. ISBN: 0 580 27674 0.
2. www.bocmedical.co.uk/product_information/Cylinder_data_chart.pdf. www1.boc.com/uk/sds/medical/entonox.pdf.
3. Wigmore T, Stachowski E. A review of the use of heliox in the critically ill. *Critical care and resuscitation* 2006; **8**: 64–72.

Испарители

Скотт Симпсон

E-mail: Scott_Simpson@health.qld.gov.au

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Определения терминов «пар», «газ» и «критическая температура» представлены в предыдущей главе «Газы и пары» (с. 155).

Препараты, которые мы называем «ингаляционные (летучие) анестетики», при комнатной температуре и атмосферном давлении являются жидкостями. Жидкости состоят из молекул, находящихся в постоянном движении и склонных притягиваться друг к другу. Если поверхность жидкости находится в контакте с воздухом или с другим газом, часть молекул отрывается от поверхности, что происходит в тех ситуациях, когда энергия их движения превышает энергию притяжения к другим молекулам. Этот процесс носит название «испарение» и будет усиливаться с нагреванием среды. Ингаляционные анестетики способны быстро испаряться и не требуют нагревания для того, чтобы превратиться в пар. Если мы нальем ингаляционный анестетик в какую-либо емкость, например в банку с крышкой, со временем пар, образующийся из жидкости, будет накапливаться в свободном объеме банки, при этом молекулы пара движутся и создают определенное давление. Некоторые из молекул пара будут взаимодействовать с поверхностью жидкости и снова переходить в жидкое состояние. В конце концов этот процесс достигнет равновесия, при котором одинаковые количества молекул будут покидать жидкость и возвращаться в нее. **Давление насыщенного пара (ДНП)** — это давление, создаваемое молекулами пара в точке равновесия. Если жидкость содержится в незамкнутом пространстве, процесс испарения продолжается до тех пор, пока весь препарат не перейдет из жидкости в пар и не рассеется в окружающей атмосфере. Так, если оставить емкость с галотаном открытой, не закрыв ее крышкой, весь препарат может испариться уже через 1–2 часа.

Давление насыщенных паров

Как уже указывалось ранее, давление насыщенного пара — это давление, создаваемое паром, находящимся в равновесии с жидкой фазой. Величина ДНП зависит лишь от самого

препарата и его температуры. При ДНП, равном атмосферному давлению, жидкость закипает. Так, вода на уровне моря при 100 °C создает ДНП 760 мм рт. ст. (101,3 кПа).

Латентное тепло испарения

Для перевода вещества из жидкого состояния в пар или газ необходима энергия. Латентное тепло испарения определяется как количество энергии, которое необходимо для перевода 1 грамма жидкости в пар без изменения температуры. Чем более летучей является жидкость, тем меньше энергии для этого необходимо. Латентное тепло испарения выражается в кДж/г или кДж/моль, исходя из того, что различные препараты обладают различным молекулярным весом. При отсутствии внешнего источника энергии она может быть взята из самой жидкости, что приводит к ее остыванию (использование тепловой энергии). Если вы нанесете несколько капель галотана или эфира на запястье, вы почувствуете охлаждение, так как его испарение забирает тепло вашей кожи.

ПРИМЕР

Снимите крышку с банки с краской, и вы почувствуете ее запах. Сначала запах достаточно сильный, так как в банке сконцентрирован пар. Этот пар находится в равновесии с краской, поэтому его можно назвать насыщенным. Банка была закрыта в течение длительного промежутка времени, и ДНП представляет точку, в которой равные количества молекул краски становятся паром и возвращаются в жидкую фазу (краску). Очень скоро после того, как вы сняли крышку, запах исчезает. Пар диффундировал в атмосферу, а поскольку краска обладает низкой летучестью, в атмосферу выделяется лишь незначительное ее количество. Если оставить емкость с краской открытой, краска остается густой до того момента, как она полностью испарится.

Сравним с бензином, который обладает большей летучестью. При снятой крышке запах бензина продолжает сохраняться, так как с поверхности жидкости испаряется большое количество молекул. В течение короткого промежутка времени в емкости не остается бензина — он полностью переходит в пар и распыляется в атмосфере. После того как емкость была наполнена бензином, при ее открывании в более жаркий день вы услышите характерный свист, а в холодный день она, напротив, будет засасывать в себя воздух. Давление насыщенного пара выше в теплые дни и ниже в холодные. Этот показатель зависит от температуры.

Содержание

Сведения, представленные в этой статье, тесно связаны с предыдущей (см. «Газы и пары»). Некоторые концепции повторяются, но вместе с тем представляют собой альтернативное объяснение процессов, происходящих при использовании ингаляционных анестетиков. Невозможно полностью раскрыть технические особенности всех испарителей, что, однако, не мешает представить общие принципы их работы, используя в качестве примера часто применяемые устройства. Четкое понимание работы и недостатков испарителей является залогом их безопасного применения.

Scott Simpson

Staff Anaesthetist,
Townsville General
Hospital
Queensland, Australia

Таблица 1. Точки кипения и давления насыщенных паров ингаляционных анестетиков

Агент	Температура кипения °C (при 1 атм.)	Давление насыщенного пара при 20 °C		Латентное тепло испарения (кДж/моль)
		мм рт. ст.	кПа	
Галотан	50,2	241	32,3	28,9
Эфир	34,6	442	58,2	27,6
Энфлюран	56,5	175	23,3	32,3
Изофлюран	48,5	240	33,2	–
Трихлорэтилен	86,7	58	7,6	31,0
Метоксифлюран	104,7	22,5	3,0	33,9
Севофлюран	58,5	60	22,7	–
Десфлюран	23,5	678	89,2	–

Подобным образом летучий этилхлорид может использоваться как местный анестетик за счет быстрого «замораживания» кожи.

Летучесть

Этот распространенный термин связывает ДНП и латентное тепло испарения. Чем более летучим является препарат, тем меньше энергии требуется для перевода жидкости в пар и тем более высокое давление создается этим паром при данной температуре. Этот показатель зависит от вида и температуры препарата. Так, трихлорэтилен менее летуч по сравнению с эфиром.

ИСПАРИТЕЛИ

Испарители представляют собой устройства, предназначенные для создания безопасной концентрации паров ингаляционных анестетиков в дыхательном контуре. Ингаляционный анестетик заливается в испаритель в жидкой форме, а выходит из него в виде пара в концентрации, установленной анестезиологом. Большинство испарителей обладают схожими конструктивными деталями: обходными каналами для прохождения паров и испарительной камерой. Вместе с тем большинство испарителей специфичны для определенного препарата, при этом их конструктивные особенности зависят от физико-химических характеристик препарата.

Большинство классификаций испарителей сложны и представляют главным образом академический интерес. С практической точки зрения важно различать характеристики испарителей, определяющие особенности их использования и производительность. Вы можете создать вашу собственную систему, при этом следует обратить внимание на следующие технические моменты:

Проточные испарители (drawover) и испарители заполнения (plenum)

В первом случае газ-носитель «протягивается» через испаритель за счет снижения давления в конечном отделе системы (вдох больного), во втором — «проталкивается» через испаритель под давлением, превышающим окружающее.

Моноиспарители и универсальные модели

Определяет, какой анестетик может быть использован в данном испарителе.

Наличие термокомпенсации

Наличие термокомпенсации говорит об устойчивой производительности испарителя с течением времени в

диапазоне рабочих температур. При отсутствии этой опции необходимо регулировать поступление паров по мере снижения производительности на фоне охлаждения паром, образующимся при испарении препарата.

Стабилизация по потоку

Определяет стабильность работы испарителя при вариации величины потока.

Сопrotивление потоку

Определяет, какое усилие требуется для «протягивания» или «проталкивания» газа через испаритель.

Учитывая приведенные выше характеристики, испарители чаще всего классифицируются по типу подачи газа:

1. Проточные испарители.
2. Испарители заполнения.

Калибровка — термин, который используется для описания точности дозирования в ограниченном диапазоне условий. Производители предоставляют данные, показывающие, насколько точно дозируются пары анестетика. Так, испарители могут быть откалиброваны на подачу паров анестетика с погрешностью $\pm 10\%$ от значений, выставляемых на шкале при потоке газовой смеси 2–10 л/мин. За пределами этих границ газотока точность испарителя становится менее предсказуемой. Структурные методы, используемые на практике для улучшения результатов калибровки, представлены ниже.

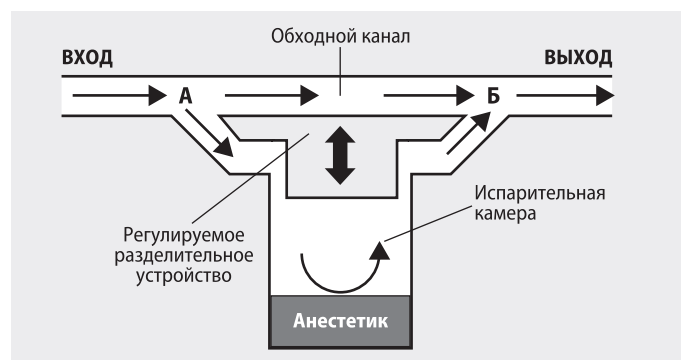


Рисунок 1. Основные элементы испарителя

Газ-носитель поступает в испаритель. В точке А газ разделяется на два потока. Один поток поступает по обходному каналу, а второй направляется в испарительную камеру, где насыщается парами анестетика. Значение потока газа, проходящего через испарительную камеру, регулируется разделительным устройством. В точке Б газ-носитель, выходящий из камеры испарителя, смешивается с газом, прошедшим по обходному каналу, и поступает на выход из испарителя

УСТРОЙСТВО ИСПАРИТЕЛЯ

Основными компонентами любого испарителя являются испарительная камера и разделительное устройство. Во всех случаях, кроме «капельной» анестезии маской, доставка анестетика в легкие пациента осуществляется при помощи газа-носителя, проходящего через контур. Ингаляционные анестетики нельзя просто залить в контур: ДНП этих препаратов слишком велико, при этом конечная концентрация также будет слишком высокой, что приведет к передозировке. Испаритель обеспечивает безопасную, предсказуемую и управляемую концентрацию анестетика в дыхательной смеси.

Большинство испарителей используют метод разделения газа-носителя на два потока. Один поток проходит через испарительную камеру, другой — обходит испаритель, попадая в дыхательный контур напрямую, не контактируя с анестетиком. Отношение значений этих потоков носит название «разделительное соотношение». Разделительное соотношение регулируется при установке концентрации анестетика на шкале испарителя.

Исключением из правила служит испаритель модели «медный чайник», работа которого зависит более от измеренного потока, нежели регулируемого обходного потока. В дальнейшем мы не будем обсуждать конструктивные особенности этой устаревшей модели.

Ниже испарителя обходной поток и газ, прошедший через камеру испарителя, смешиваются друг с другом. При калибровке испарителя его производитель предполагает, что все количество газа-носителя, проходящее через испарительную камеру, насыщается парами анестетика с созданием известной концентрации. Необходимая концентрация препарата достигается путем изменения разделительного соотношения, что позволяет насытить дыхательную смесь парами анестетика и добиться необходимого клинического эффекта. Для этого важно гарантировать, что испаритель производит полностью насыщенный пар, для чего используются следующие устройства:

- **Фитили** используются для увеличения площади поверхности жидкость/газ, где происходит испарение. Этот элемент играет ключевую роль в насыщении газа-носителя парами анестетика (рисунок 2). Без этих устройств концентрация пара не сможет достигнуть уровня ДНП, так как за единицу времени в небольшом объеме камеры будет испаряться слишком малое количество анестетика, и производительность такого испарителя снижается со временем. Единственный пример испарителя, не имеющего фитилей, — испаритель Гольдмана (*Goldman*).
- **Разделительные перегородки** представляют собой пластины или каналы, обеспечивающие смешивание газа с паром. Цель этих устройств — ускорить насыщение газа-носителя парами анестетика до его возвращения в анестезиологический контур.
- **Устройства термокомпенсации.** Поскольку ДНП зависит от температуры, концентрация пара анестетика на выходе из испарителя может изменяться при разных температурах, если разделительное



Рисунок 2. Система фитилей в Оксфордском миниатюрном испарителе выполнена из металлической сетки

соотношение остается постоянным. При снижении температуры ДНП уменьшается, при этом наблюдается снижение концентрации анестетика на выходе из испарительной камеры, и, как следствие, снижается производительность испарителя. Можно компенсировать этот недостаток путем подстройки разделительного соотношения — этот процесс носит название «термокомпенсация» и может быть достигнут при помощи различных технических приемов. Тем не менее все эти устройства объединяет одна характерная особенность — увеличение разделительного соотношения с падением температуры без какого-либо изменения установленных параметров (рисунок 3).

Цель откалиброванного испарителя состоит в обеспечении постоянного и предсказуемого поступления паров анестетика, которое коррелирует с установленной концентрацией в широком диапазоне условий окружающей среды. Для компенсации охлаждающего эффекта испарения (латентное тепло) испарители изготавливают из материалов с высокой теплопроводностью, которые могут отдавать тепловую энергию жидкости. Примерами таких конструкций могут служить водяная баня испарителя *ЕМО* и толстое медное основание испарителей серии *Тес*. Могут быть использованы импровизированные тепловые «ловушки» (оборачивание

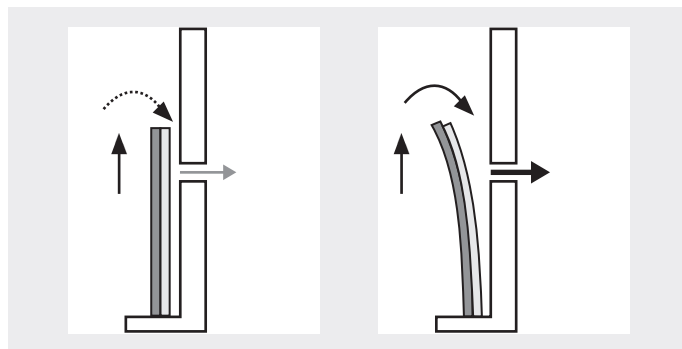


Рисунок 3. Биметаллические пластины

Две металлические пластины растягиваются или сжимаются под действием температуры с разной скоростью. При снижении температуры пластины отходят от отверстия, увеличивая выход паров анестетика и компенсируя тем самым снижение парообразования при остывании испарителя

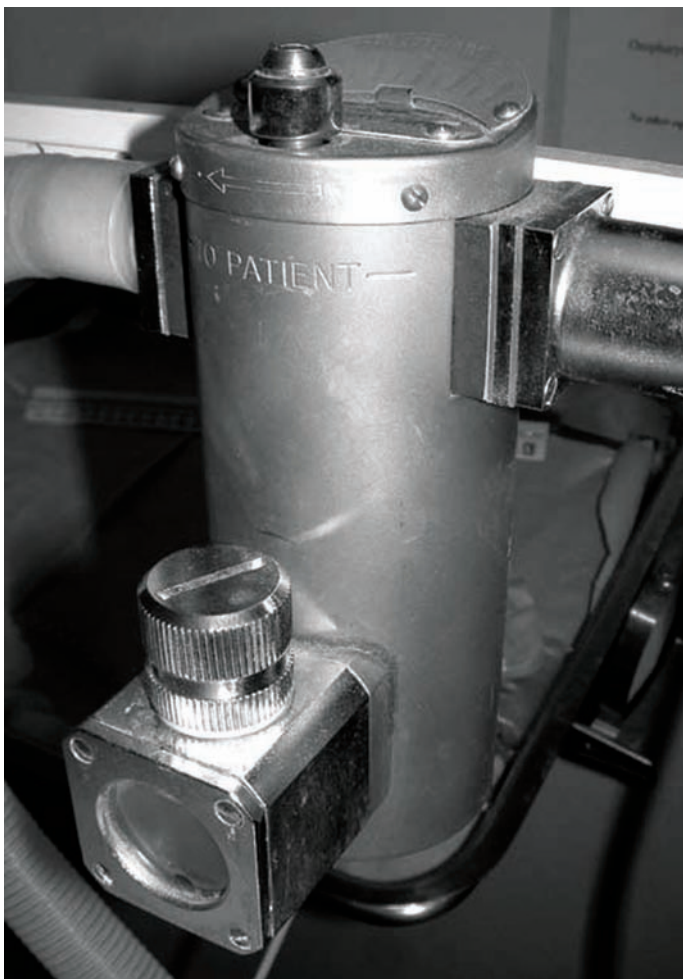


Рисунок 4. Оксфордский миниатюрный испаритель (OMV)

теплого влажного полотенца вокруг сосуда Бойля при использовании эфира). Дальнейшая термокомпенсация (компенсация по потоку) осуществляется путем внутренней адаптации разделительного соотношения. Наиболее распространенный способ — использование биметаллических пластин в испарителе *Тес* (см. выше). Альтернативным вариантом может служить испаритель типа *Penlon*, в котором специальные меха, заполненные эфиром, соединены с осевым клапаном. В результате изменений температуры меняются размер меха, положение осевого клапана, разделительное соотношение и скорость потока. По мере охлаждения пара меха сжимаются, что ведет к увеличению диаметра отверстия и, соответственно, большему выходу анестетика.

ПРОТОЧНЫЕ ИСПАРИТЕЛИ

Ключевые особенности проточных испарителей включают:

- Низкое внутреннее сопротивление потоку газовой смеси.
- Газ проходит через испаритель в дыхательный контур только на вдохе или при использовании самораздувающегося мешка или мехов. В связи с этим, поток не является постоянным (пиковая скорость потока на вдохе 30–60 л/мин), а носит пульсирующий характер.
- Нет потребности в подведении сжатых газов.

Галотановый испаритель Goldman (схожий с моделями McKesson и Rowbotham—Triene)

- Скопирован с топливного насоса *Leyland*.
- Имеет очень простое разделительное устройство.
- Отсутствует термокомпенсация, поэтому выходная концентрация анестетика варьирует с температурой и снижается по мере использования с остыванием устройства.
- Во время использования галотана его максимальная объемная концентрация не превышает 3%, что объясняется небольшими размерами испарительной камеры и отсутствием фитилей.
- Этот тип испарителя может быть использован в закрытом контуре, что, однако, требует пристального внимания, поскольку концентрация препарата на выходе зависит от того, дышит ли пациент самостоятельно (низкая концентрация) или находится на ИВЛ (высокая концентрация). Кроме того, концентрация анестетика определяется потоком газовой смеси в контуре.

Оксфордский миниатюрный испаритель (проточный или наполнения)

- Портативен.
- Возможно использование нескольких ингаляционных анестетиков.
- Прост в уходе и сервисном обслуживании.
- Оборудован марлевым металлизированным фитилем.
- Термокомпенсация отсутствует.
- Имеет небольшую теплоизоляционную камеру, содержащую гликоль.

Испаритель EMO (Epstein, Macintosh, Oxford)

- Надежен.
- Тепловая ловушка по принципу водяной бани.
- Термокомпенсация за счет эфирных мехов.
- Указатель уровня.

Методика открытой маски (эфир, хлороформ)

- Капельная подача анестетика при помощи маски *Schimmelbusch* или ингалятора *Ogston*.
- Концентрация анестетика на вдохе зависит от скорости подачи капель.
- Важно количество слоев марли (льняной ткани), выполняющих роль фитиля.
- Может наблюдаться замерзание за счет латентного теплообразования.
- Необходима защита глаз в связи с возможностью холодовой травмы.

ИСПАРИТЕЛИ ЗАПОЛНЕНИЯ

Испарители заполнения (*plenum*) основаны на принципе, противоположном вакууму (*лат. plenum* — «полный» — противоположность *vacuum* — «пустой»). Эти испарители сконструированы для использования с постоянным потоком газа под давлением и обладают высоким внутренним сопротивлением. Современные модели специфичны для каждого анестетика и стабилизированы по потоку, т. е. работают с точностью $\pm 20\%$ при потоке свежей газовой смеси от 0,5 до 10 л/мин.

Сосуд Бойля

Этот тип испарителей не обеспечивает термокомпенсации и может быть использован с различными анестетиками, хотя исходно был создан для использования с эфиром. В рабочем положении кожух вокруг

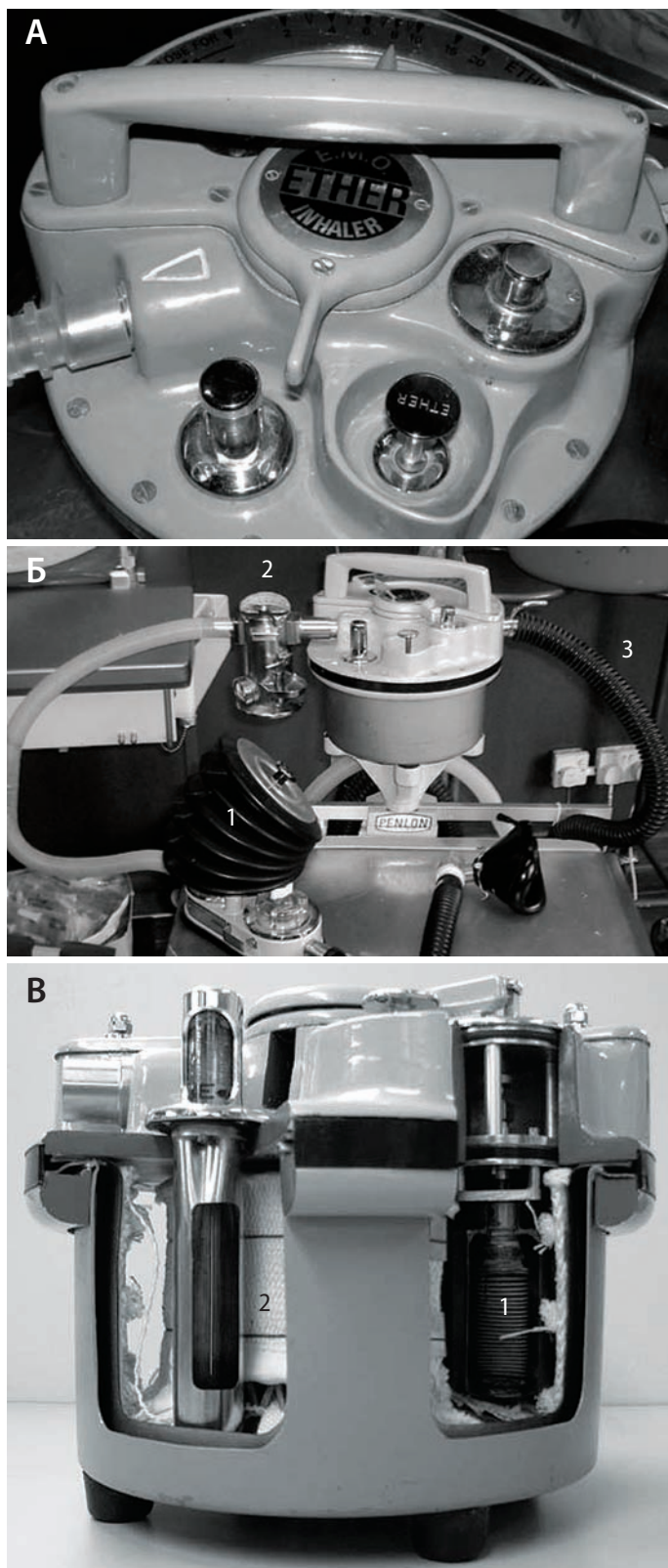


Рисунок 5. Испарители

(А) Эфирный испаритель EMO, (Б) EMO в проточном контуре с мехом Oxford (1), последовательно подключенным испарителем (2) и дыхательным контуром (3). В — Испаритель EMO в разрезе: показаны устройство термокомпенсации (1) и фитильная система (2)

U-образной трубки пропускает газ-носитель через эфир в виде пузырьков, что повышает производительность системы за счет высокой площади контакта газа и жидкости. Существует риск создания высокой концентрации паров эфира сразу же после включения устройства, поскольку сосуд содержит насыщенные пары. В нерабочем состоянии уравновешенное ДНП эфира составляет порядка 60 кПа, что создает концентрацию на вдохе 59,2% ($60 / 101,3 \times 100$).

Сосуд Бойля сильно охлаждается в процессе использования, при этом существенное снижение концентрации анестетика может вести к снижению глубины анестезии и даже пробуждению пациента. В связи с этим необходимо использовать внешнее согревание (теплое полотенце или ванночка с теплой водой). В процессе использования необходимо часто восполнять объем анестетика.

Галотановый испаритель Tec 2 (Ohmeda)

- Наличие термокомпенсации (биметаллические пластины).
- Серия фитилей.
- Металлическая тепловая ванна.

Существует много других, более новых моделей испарителей; в первую очередь для низкотоковой анестезии по полузакрытому контуру. Эти испарители характеризуются наличием больших фитилей, сопротивлением на выходе для того, чтобы снизить эффект подкачки, и металлическими тепловыми стабилизаторами.

Эффект подкачки (увеличение концентрации пара на выходе испарителя при низком потоке)

Этот эффект может возникать в испарителях заполнения в первую очередь при низкой скорости газотока на фоне принудительной вентиляции, при этом на испаритель воздействует давление выдоха. Как правило, эффект подкачки возникает при контролируемой вентиляции или минимальной поддержке дыхания.

Во время вдоха повышается давление в дыхательном контуре и испарительной камере. Это приводит к обратному забросу пара из испарительной камеры на вход испарителя и в последующем в газоток, который шунтируется от испарителя. При этом обходной газоток загрязняется парами анестетика, что может вести к подаче его неточной концентрации на выходе. Конструкторы испарителей стараются свести данный эффект к минимуму за счет увеличения внутреннего сопротивления, что, в свою очередь, снижает заброс анестетика в испарительную камеру. Кроме того, в предотвращении эффекта подкачки может играть роль установка на выходе специального невозвратного клапана, поддерживающего постоянное давление в испарительной камере. Дополнительно может быть увеличено сопротивление на входе в испаритель (Dräger).

Эффект давления (снижение концентрации пара на выходе испарителя при высоком потоке)

Присутствует в испарителях заполнения при ИВЛ с высокой скоростью газотока и имеет небольшое практическое значение. Положительное давление сжимает

газ-носитель, концентрируя его. При высвобождении давления (выдох) объем увеличивается, плотность газа падает и концентрация пара снижается.

БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПАРИТЕЛЕЙ

Для обеспечения безопасного использования ингаляционных анестетиков могут быть использованы следующие меры:

- Специальная маркировка приспособлений для заполнения испарителя, позволяющая исключить ошибки при выполнении этой манипуляции.
- Указатель уровня препарата.
- Надежный крепеж испарителя, предотвращающий разлив анестетика.
- Правильное размещение испарителя в контуре:
 - испарители заполнения устанавливаются за ротаметрами и перед кислородом,
 - проточные испарители устанавливаются перед дыхательным мехом или мешком.
- Запирающее устройство, предотвращающее некорректное использование различных испарителей при их последовательном подключении. При наличии запирающего устройства маленький металлический стержень выступает сбоку испарителя в заднем направлении. При повороте шкалы стержень выдвигается еще сильнее. При наличии двух испарителей, стоящих бок к боку, стержень предотвращает непреднамеренное включение (поворот дозирующей шкалы) одного из испарителей, когда другой уже включен.
- При размещении нескольких испарителей в контуре последовательно (при отсутствии запирающего устройства) более летучие анестетики (выше ДНП) размещаются ближе по отношению к дыхательным путям пациента. Менее летучие анестетики обладают более низким разделительным отношением, что позволяет уменьшить загрязнение испарителей, расположенных ниже по ходу контура. Галотановый испаритель располагается последним, что позволяет избежать загрязнения других испарителей тимолом.
- Мониторинг анестетика, подтверждающий, что его концентрация в контуре является адекватной.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОПАСНОСТИ

- **Переполнение испарителя** может привести к непредсказуемому изменению концентрации анестетика на выходе. Жидкий анестетик при этом попадает в контур в избыточном количестве, и концентрация препарата на входе резко повышается или, наоборот, при снижении площади поверхности фитиля, снижается. При переполнении испарителя необходимо слить анестетик до рекомендуемого уровня.

- **Перекрестное или обратное соединение** также ведет к непредсказуемому эффекту на выходную концентрацию анестетика. В испарителях *Tes* производители указывают, что уровень препарата может повышаться в два раза. В связи с этим нужно избегать таких технических ошибок.
- **Опрокидывание испарителя** может привести к повышению концентрации ингаляционного анестетика, так как при этом препарат попадает на вход разделительного оборудования. Кроме того, газ в обходном канале также будет загрязнен парами анестетика. После опрокидывания до начала использования через испаритель необходимо в течение десяти минут пропустить свежий газ с потоком 10 л/мин. В качестве альтернативы можно оставить испаритель в обычном положении до следующего дня.
- **Ошибочное заполнение испарителя** другим препаратом. Концентрация анестетика на выходе может не соответствовать установленному значению. Это может вести к передозировке анестетика или к слишком поверхностной анестезии и пробуждению во время вмешательства.

ГИПОБАРИЧЕСКИЕ И ГИПЕРБАРИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

При изменении внешнего давления концентрация анестетика в дыхательной смеси может изменяться. Давление насыщенного пара остается прежним, так как зависит только от температуры, тем не менее, изменение атмосферного давления оказывает свои, не зависящие от температуры, эффекты. Внешнее давление может изменять концентрацию анестетика на выходе (%), при этом его парциальное давление остается неизменным. Поскольку давление анестетика играет определяющую роль, необходимости в изменении настроек испарителя в процессе изменения окружающего давления нет, но при мониторинге концентрации анестетика значение МАК в % будет некорректным, и на него не следует ориентироваться. Для управления глубиной анестезии в этой ситуации следует опираться на значение парциального давления в кПа или мм рт. ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках одного обзора невозможно осветить все аспекты работы различных испарителей в различных условиях, тем более при использовании различных анестетиков. Вместе с тем мы надеемся, что общие принципы, представленные на этих страницах, помогут читателю разобраться с основами использования испарителей, понять, что безопасно и что опасно, что возможно и невозможно при проведении ингаляционной анестезии. Кроме того, представленная информация может быть полезной при необходимости адаптировать работу испарителя с учетом конкретных обстоятельств.

Физика потока

Пол Клементс, Карл Гвиннатт*

* E-mail: carl.gwinnutt@srht.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

Поток определяется как количество вещества (газа, жидкости или пара), проходящее через заданную точку за единицу времени. Принцип этого понятия может быть представлен при помощи несложного уравнения:

$$\text{Поток (F)} = \text{Количество (Q)} / \text{Время (t)}.$$

Иногда поток представляется как ΔQ (скорость изменения количества, массы или объема).

В связи с тем что во время любой анестезии пациенту вводится ряд жидкостей, физика потока является важной областью для понимания.

Для начала сформулируем несколько вопросов, ответы на которые будут даны в этой статье.

1. Почему шкалы ротаметров (флоуметров) изменяются по мере увеличения потока нелинейно? Почему для различных газов нужны разные ротаметры? (См. рисунок 1.)

2. Когда нужен газ, представленный на рисунке 2, и почему он может оказаться полезен?
3. Будет ли вентиляция через интубационную трубку 4-го размера существенно отличаться от вентиляции через трубку 8-го размера?
4. Насколько больше жидкости можно ввести за единицу времени через внутривенную канюлю калибра 14G по сравнению с канюлей 22G?

Для того чтобы дать ответ на эти вопросы, нам нужно понимать физические принципы такого явления, как поток.

ФИЗИКА ПОТОКА

Можно выделить два типа потока — ламинарный и турбулентный. Принадлежность потока жидкости к тому или иному типу будет определяться большим числом независимых физических параметров.



Рисунок 1. Ротаметры



Рисунок 2. Гелиокс



Рисунок 3. Эндотрахеальные трубки с внутренним диаметром 8 и 4 мм



Рисунок 4. Внутривенные канюли 22G и 14G

Содержание

В статье рассмотрены определение термина «поток», различные типы потока и физические принципы этого явления. Рассмотрено уравнение Хагана—Пуазейлля, дано объяснение его значению в практической деятельности анестезиолога.

Paul Clements

Specialist Registrar in Anaesthetics,
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK

Carl Gwinnutt

Consultant Anaesthetist,
Hope Hospital
Salford M6 8HD, UK

Ламинарный поток

Ламинарный поток молекул жидкости может быть образно представлен как одновременное движение множества «слоев» жидкости (от лат. *lamina* — пластинка. — Прим. редактора).

Хотя все молекулы среды движутся по прямой, скорости их движения в разных участках существенно различаются. При средней скорости потока, равной v , молекулы в центре трубки будут двигаться со скоростью, составляющей приблизительно $2v$ (в два раза больше средней), а молекулы, находящиеся у стенки трубки, практически неподвижны. Для того чтобы понять этот феномен, давайте вспомним, что происходит, когда мы пересекаем маленькую реку или поток. У берега течение практически не ощущается, но, когда мы достигаем середины водной преграды, вода течет значительно быстрее. Это явление схематично изображено на рисунке 5 при помощи линий различной длины.

Принято считать поток ламинарным, когда жидкость течет по трубке и скорость этого течения невелика. Именно поэтому мы могли бы увидеть такой тип потока через просвет внутривенного катетера или эндотрахеальной трубки.

Для того чтобы поток возник, необходимо создание разности (градиента) давлений (ΔP) между концами трубки, при этом можно убедиться, что ΔQ прямо пропорциональна ΔP , иными словами, чем больше градиент давлений, тем быстрее поток (для увеличения градиента давлений между веной и вводимой средой мы сжимаем контейнер, в котором она содержится, руками, и за счет этого жидкость начинает течь значительно быстрее).

Поскольку жидкость течет через трубку, в месте их контакта будет возникать сопротивление, которое будет противостоять потоку. Для любой физической системы сопротивление является постоянной характеристикой и может быть представлено следующим образом:

$$\text{Сопротивление, } R \text{ (постоянная)} = \Delta P / \Delta Q$$

(в физике электричества это уравнение выглядит как $V = I \times R$, где V — напряжение тока, I — сила тока, R — сопротивление).

Скорость потока зависит от ряда физических переменных:

Диаметр трубки

Если диаметр трубки уменьшается в два раза, поток через нее снижается в 16 раз. Из этого следует, что поток прямо пропорционален диаметру, возведенному в четвертую степень ($\Delta Q \sim d^4$). Рассчитайте, во сколько раз быстрее жидкость может течь через канюлю калибром 16G по сравнению с канюлей 22G.

Длина трубки

При удвоении длины скорости потока снижается в два раза, таким образом, поток обратно пропорционален длине трубки. Центральный венозный катетер значительно длиннее канюли, и при равном диаметре жидкость будет течь в центральную вену значительно медленнее. Вот почему канюля часто бывает более удобна для быстрого введения жидкости во время оказания первой помощи.

Вязкость

Вязкость — это характеристика, отражающая силы трения, существующие между «слоями» текущей жидкости. Иными словами, вязкость характеризует, насколько жидкость клейкая или густая. По мере нарастания вязкости происходит пропорциональное снижение скорости потока, таким образом, поток и вязкость — обратно пропорциональные величины. Для обозначения вязкости используется греческая буква η («эта»).

Уравнение Хагана—Пуазейлля (*Hagan—Poiseuille*) собирает все представленные переменные вместе и позволяет рассчитать конечную скорость потока. Кроме того, в уравнении используется постоянная пересчета, составляющая $\pi/128$ (выводится теоретически):

$$\Delta Q = \frac{\pi \times P \times d^4}{128 \times \eta \times l},$$

где P — градиент давлений, ΔQ — поток, d — диаметр трубки, η — вязкость жидкости, l — длина трубки.

Турбулентный поток

Не все жидкости текут ламинарно. При определенных физических условиях поток становится турбулентным, и, когда это происходит, вместо движения в виде упорядоченных слоев молекулы жидкости становятся более дезорганизованными и начинают закручиваться с образованием вихревых течений (маленькие водовороты), как показано на рисунке 6.

Поток становится менее упорядоченным, и вихревые течения взаимодействуют друг с другом, повышая сопротивление потоку. В результате для поддержания равной скорости турбулентного потока необходимо приложить большую энергию, чем в случае ламинарного течения жидкости. Это подтверждает тот факт, что при турбулентном типе потока его скорость пропорциональна квадратному корню градиента давлений, тогда как в случае ламинарного течения жидкости скорость потока прямо пропорциональна градиенту давлений. Таким образом, для удвоения скорости турбулентного потока разницу давлений (движущее давление) необходимо увеличить в 4 раза.

Почему возникает турбулентный поток?

Турбулентный поток возникает при движении жидкости с большой скоростью, движении внутри трубок большого диаметра, а также когда плотность жидкости относительно высока. Кроме того, к турбулентности

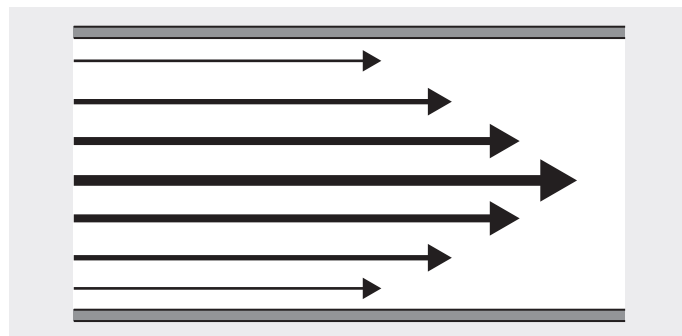


Рисунок 5. Ламинарный поток

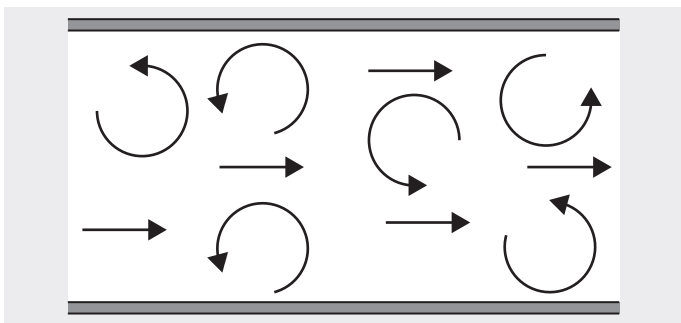


Рисунок 6. Турбулентный поток

может вести и снижение вязкости жидкости. Факторы, которые определяют порог возникновения турбулентности, могут быть собраны вместе в виде уравнения, которое позволяет рассчитать так называемое «число Рейнольдса» (*Reynolds*):

$$\text{число Рейнольдса} = v \times \rho \times d / \eta,$$

где v — скорость, ρ — плотность, d — диаметр, η — вязкость.

Измерения, выполненные в трубках, показали следующее:

- при значении числа Рейнольдса менее 2000 поток является ламинарным,
- при значении числа Рейнольдса в интервале 2000–4000 наблюдается переходный тип потока, т. е. смесь из ламинарного и турбулентного потока,
- при значении числа Рейнольдса более 4000 поток будет носить турбулентный характер.

Обратите внимание, что число Рейнольдса не имеет характерных единиц измерения и является безразмерной величиной.

Представленное выше уравнение показывает, что поток жидкости (определенной плотности и вязкости), текущей в трубке данного диаметра, по достижении определенной критической скорости становится турбулентным. В приложении к организму это означает, что в местах ветвления трубок (бронхи, кровеносные сосуды) или там, где имеются острые выступы или сужения, скорость жидкости увеличивается, что повышает вероятность возникновения турбулентного потока. Кровоток в сонной артерии становится турбулентным в месте протекания крови мимо атеросклеротической бляшки, при этом при аускультации появится характерный шум.

Как мы уже могли убедиться, по мере увеличения диаметра трубки число Рейнольдса также повышается. Наконец, если диаметр становится больше длины трубки, мы можем оперировать понятием «отверстие» (см. рисунок 7). В целом при условии, что критическая скорость не превышена, поток через трубку является ламинарным и таким образом зависит от вязкости. Вместе с тем, если поток проходит через отверстие, он будет скорее турбулентным, при этом его скорость будет определяться плотностью среды.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Флоуметры (ротаметры)

Устройства для измерения скорости потока (флоуметры, или ротаметры), которые используются в наркозной

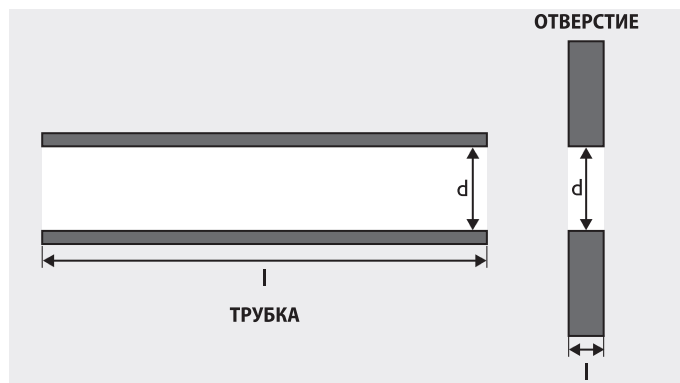


Рисунок 7. Различия между трубкой и отверстием

аппаратуре, работают по принципу газотока под постоянным давлением через трубку переменного сечения. Эти устройства также известны под торговым названием «ротаметры».

Ротаметры представляют собой конические трубки, внутри которых расположен поплавок. Каждый ротаметр предназначен для определенного газа. Газ входит в нижнюю часть трубки (дно) и создает давление на поплавок. В результате этого поплавок поднимается вверх по трубке до тех пор, пока сила, выталкивающая его, не сравняется с силой тяжести, тянущей его вниз. По достижении этой точки на дно поплавка воздействует постоянное давление, и он будет оставаться на постоянном уровне (давление равно силе, деленной на площадь, при этом площадь является постоянной).

При низкой скорости потока поплавок будет находиться в нижней части, около дна ротаметра, при этом зазор между поплавком и стенкой ротаметра может быть принят за трубку (диаметр невелик по сравнению с длиной). Поток газа носит ламинарный характер, в связи с чем большое значение имеет его вязкость.

По мере нарастания скорости потока уровень поплавка повышается, и промежуток между ним и стенками ротаметра увеличивается до тех пор, пока образовавшийся зазор не превращает трубку в отверстие (диаметр зазора больше, чем длина). В этом случае скорость потока будет определяться плотностью газа.

Поскольку поток внутри ротаметра превращается из ламинарного в турбулентный, мы вправе сделать следующие выводы:

- Различные газы отличаются по плотности и вязкости, и в связи с этим поток, поднимающий поплавок на равную высоту, будет варьировать.
- Изменения скорости потока прямо пропорциональны давлению, а также пропорциональны квадратному корню из величины давления. В связи с этим градуировка флоуметров (ротаметров) носит нелинейный характер.

Гелиокс

Гелиокс представляет собой смесь 21% кислорода и 79% гелия. Гелий — инертный газ, плотность которого значительно меньше азота. Таким образом, плотность гелиокса значительно меньше плотности воздуха, в котором содержится 79% азота. У пациентов с обструкцией

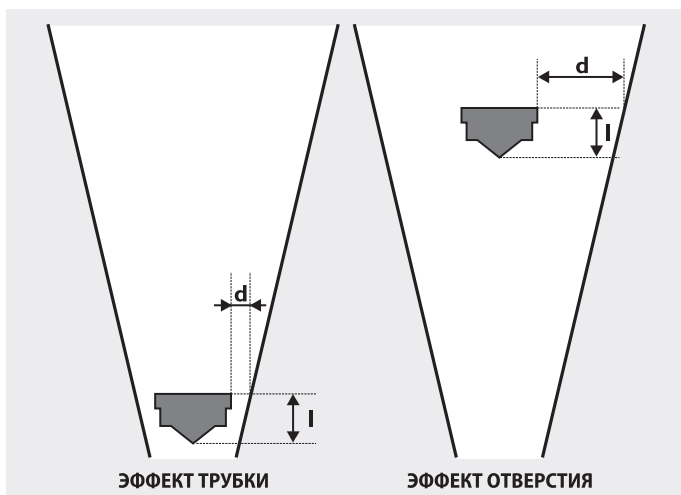


Рисунок 8. Схематическое изображение ротаметра с проходящим через него газом с низкой (слева) и высокой (справа) скоростью потока

верхних дыхательных путей поток воздуха проходит через серию отверстий, в связи с чем он будет большей частью турбулентным и, следовательно, зависит от плотности дыхательной смеси. Таким образом, при данном градиенте давлений (усилие пациента) скорость потока газа меньшей плотности (гелиокс) будет выше, чем при дыхании воздухом. Хотя поток газа в нижних дыхательных путях (малого диаметра) считается ламинарным, на определенных участках все же могут наблюдаться явления турбулентности. Следовательно, гелиокс может улучшать газоток и в этой области легких, хотя его преимущества будут значительно менее выражены по сравнению с верхними дыхательными путями.

При использовании гелиокса на фоне обструкции верхних дыхательных путей скорость газотока действительно увеличивается, однако эта смесь газов содержит всего 21% кислорода, что делает ее использование у пациентов с гипоксемией проблематичным.

Внутривенное введение жидкостей

Ток вводимых внутривенно жидкостей носит ламинарный характер, таким образом, скорость введения

будет определяться уравнением Хагана—Пуазейлля. Это означает, что для данной жидкости при одинаковом приложенном давлении скорость введения будет быстрее через более короткую и более толстую канюлю. Вот почему при необходимости быстрого введения инфузионных сред периферический катетер может быть удобнее центрального, длина которого больше, а диаметр, как правило, меньше. Повторим, что, если диаметр просвета катетера уменьшается в два раза, скорость потока жидкости снизится в 16 раз.

Вентиляция

Ситуация с вентиляцией напоминает историю, представленную выше при обсуждении внутривенного введения жидкостей. Газоток через эндотрахеальную трубку носит ламинарный характер, откуда следует необходимость применения уравнения Хагана—Пуазейлля. При использовании трубки меньшего диаметра газоток, пропорциональный четвертой степени диаметра, будет значительно снижен при условии неизменного давления (изменение диаметра трубки с 8 мм до 4 мм приведет к 16-кратному снижению газотока через нее!). Градиент давлений может быть без труда увеличен при помощи аппарата ИВЛ, однако, если пациент дышит самостоятельно, ему придется создавать во время вдоха значительно более высокое отрицательное давление. Это неизбежно сопровождается ростом работы дыхания и через какое-то время может привести к истощению, снижению дыхательного и минутного объема и развитию гиперкапнии. Вот почему мы не допускаем возможности спонтанного дыхания пациента даже в течение короткого времени через узкие эндотрахеальные трубки (например, использующиеся в хирургии гортани).

Кроме того, стоит приглядеться и к оставшейся части дыхательного контура. Острые углы коннекторов служат причиной турбулентности, что при заданном движущем градиенте давлений влечет за собой снижение скорости потока газовой смеси. При использовании излишне длинного контура скорость результирующего потока будет снижаться, что увеличит цену (работу) спонтанного дыхания.

Дыхательные контуры в анестезиологии

Квентин Мильнер

E-mail: Quentin.Milner@rdeft.nhs.uk

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Функция дыхания заключается в доставке кислорода в легкие с последующим переносом его кровью к тканям и элиминации углекислоты из организма. Дыхательный контур должен позволять больному свободно дышать без значимого роста работы дыхания или физиологического мертвого пространства. Он также должен обеспечить поступление ингаляционных анестетиков в организм пациента. Объем газа, вдыхаемый и выдыхаемый с каждым дыхательным циклом, называется *дыхательный объем* (DO, V_T ; в норме 6–10 мл/кг), объем газа, выдыхаемый за одну минуту, — *минутный объем вентиляции* (MOV, V_E), а объем газа, остающийся в легких к концу спокойного выдоха, — *функциональная остаточная емкость* (FOE, FRC).

Концентрация двуокси углерода в выдыхаемом газе варьирует во времени. Первая порция не содержит двуокси углерода, поскольку выходит из верхних дыхательных путей, где газообмен не происходит. Это так называемое *анатомическое мертвое пространство*, составляющее около 2 мл/кг массы тела, или 25–35% от дыхательного объема. Затем концентрация CO_2 резко возрастает, достигая плато, при котором парциальное давление CO_2 достигает значения порядка 37 мм рт. ст. (5 кПа, около 5% от смеси газов). Объем альвеолярного газа, выдыхаемого за минуту, носит название *альвеолярная минутная вентиляция* (V_A). Анатомическое мертвое пространство (V_D) составляет 25–30% дыхательного объема. Зоны легких, которые вентилируются, но не кровоснабжаются, не будут участвовать в газообмене и представляют собой *альвеолярное мертвое пространство*. Общий объем мертвого пространства (анатомическое плюс альвеолярное) называется *физиологическим мертвым пространством*.

Термин «возвратное дыхание» (*rebreathing*) означает, что выдыхаемый альвеолярный газ, содержащий около 5% углекислого газа (и меньше кислорода, чем в норме), вдыхается вновь как часть следующего дыхательного объема. Анестезиологические контуры

конструируются с тем расчетом, чтобы минимизировать это явление, так как это может вести к серьезному повышению концентрации CO_2 в крови. Объем возвратного дыхания, возникающего в отдельно взятом дыхательном контуре, зависит от четырех факторов:

1. Устройство индивидуального контура.
2. Режим вентиляции (спонтанная или искусственная).
3. Поток свежей дыхательной смеси.
4. Паттерн дыхания пациента.

Контуры могут устранять возвратное дыхание одним из следующих способов:

- 1) за счет обеспечения адекватного притока *свежей газовой смеси* (СГС), которая «продувает» контур с удалением «отработанного» альвеолярного газа,
- 2) при помощи использования в закрытой системе натронной извести, которая абсорбирует CO_2 , что делает возможным использование низкого потока СГС (низкопоточная анестезия).

Ниже для каждого из контуров будет указано необходимое значение потока СГС, сводящее возвратное дыхание к минимуму.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ КОНТУРОВ ПО МЭЙПЛСОНУ

Существует множество номенклатур контуров, но в Великобритании наиболее широкое распространение получила классификация, предложенная профессором *W. W. Mapleson* в 1954 году (рисунок 1). Однако она не включает системы с использованием абсорберов углекислого газа.

Система Mapleson A (система *Magill*) была предложена в 30-х годах прошлого века и до сих пор остается отличной системой для обеспечения спонтанного дыхания (рисунок 2). Поток СГС поступает в систему от разводки газа в наркозном аппарате. Клапан выдоха (клапан Хейдбринка, *Heidbrink*) находится очень близко к больному, что уменьшает объем мертвого пространства. На фоне спонтанного дыхания респираторный цикл включает три фазы: вдох,

Содержание

Системы, доставляющие газовую смесь от наркозного аппарата к больному, известны как дыхательные системы, или контуры. Они разработаны для обеспечения спонтанного дыхания или перемежающейся вентиляции с положительным давлением (ИВЛ) и состоят из дыхательного мешка, шлангов и, в большинстве случаев, клапана сброса давления. Многие аппараты оснащаются специальными дыхательными контурами, например серии *Manley*. Другие же анестезиологические вентиляторы были сконструированы для использования с уже существующими (стандартными) контурами, например *Penlon Nuffield 200*. В этой статье мы изучим дыхательные системы, используемые с анестезиологическими аппаратами, требующими подводки сжатых газов.

Quentin Milner

Consultant Anaesthetist,
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Exeter, Devon EX4 5DW
UK

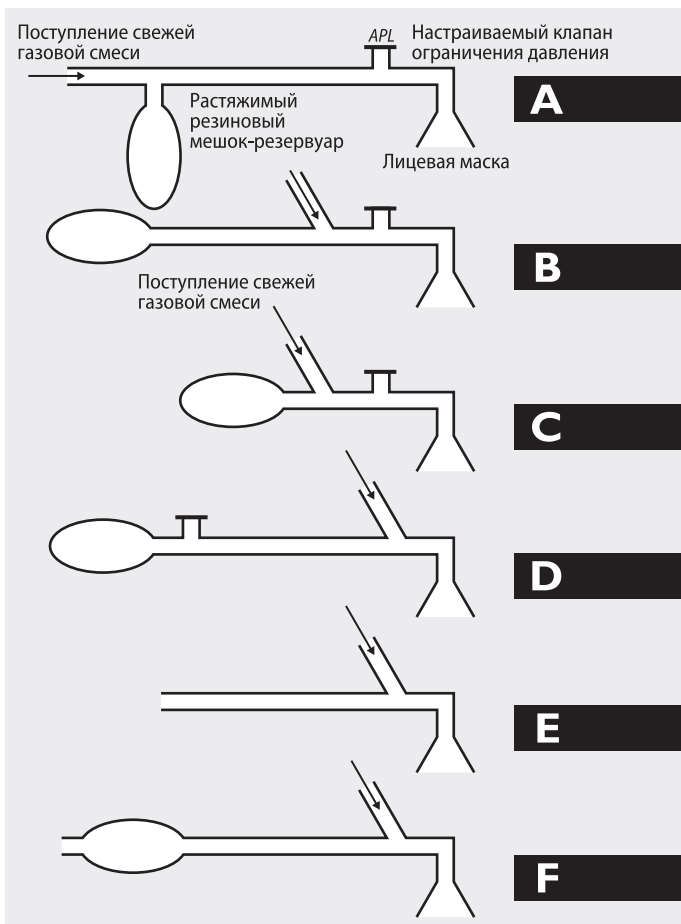


Рисунок 1. Классификация анестезиологических дыхательных контуров по *Mapleson*. Стрелкой показано место подачи свежей газовой смеси в систему

выдох и экспираторная пауза. Во время вдоха газ поступает из двухлитрового резервуара (дыхательного мешка), который спадается, что позволяет визуально подтвердить дыхательную активность.

Во время выдоха мешок и контур изначально заполняются смесью газа мертвого пространства (не содержит CO_2) и СГС, поступающей из наркозного аппарата. После полного заполнения мешка давление в системе возрастает и клапан выдоха открывается, позволяя альвеолярному газу (содержащему двуокись углерода) удаляться из системы. Во время дыхательной паузы в систему поступает еще больший объем СГС, выталкивающий остаточный альвеолярный газ по гофрированному патрубку и наружу через клапан выдоха. Если газоток достаточно высок, то весь альвеолярный газ выводится из системы до следующего вдоха и возвратного дыхания не происходит. При тщательной настройке можно снизить поток СГС до значения, когда в начале каждого вдоха в системе будут находиться только СГС и газ мертвого пространства.

Когда система работает правильно и без утечек, для предотвращения возвратного дыхания будет достаточным поток СГС, равный минутной альвеолярной вентиляции. Однако на практике для обеспечения запаса безопасности, как правило, поток СГС устанавливается на значение, равное минутному объему вентиляции (т. е.

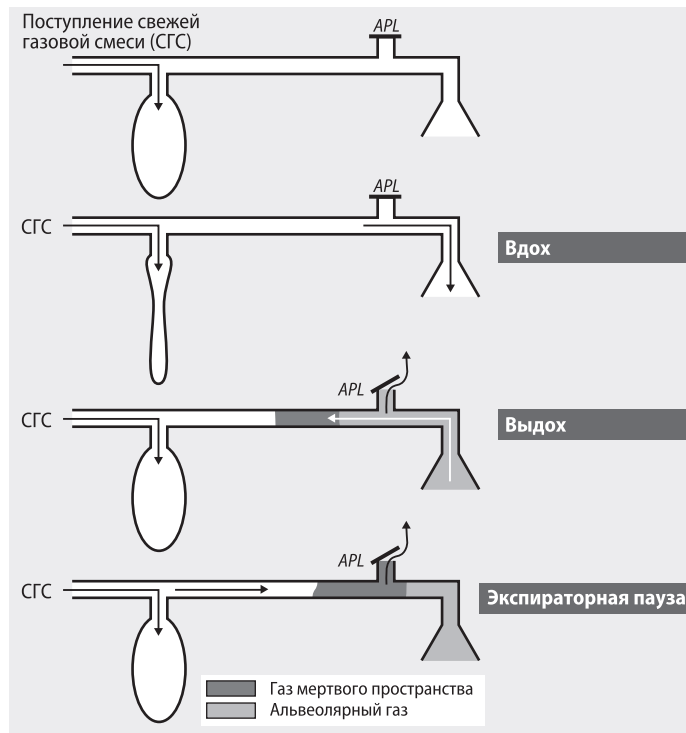


Рисунок 2. Механизм действия системы *Mapleson A* (система Мэгилла) при спонтанном дыхании

включая вентиляцию мертвого пространства). У взрослого минутный объем вентиляции составляет порядка 80 мл/кг/мин, поэтому для больного весом 75 кг поток СГС, равный 6 литрам, достаточен для предотвращения возвратного дыхания. Система Мэгилла весьма эффективна при спонтанном дыхании, когда абсорбер углекислого газа недоступен.

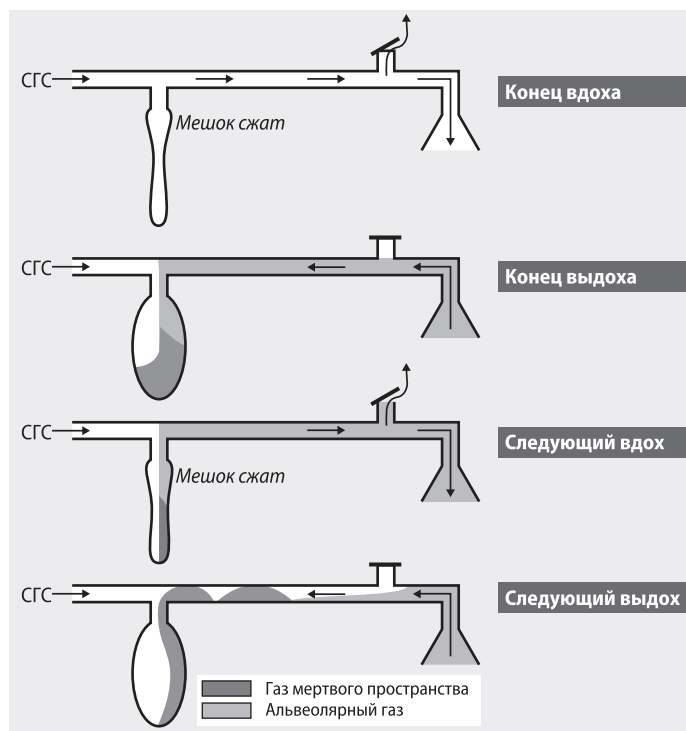


Рисунок 3. Работа системы *Mapleson A* при управляемой (принудительной) или вспомогательной вентиляции

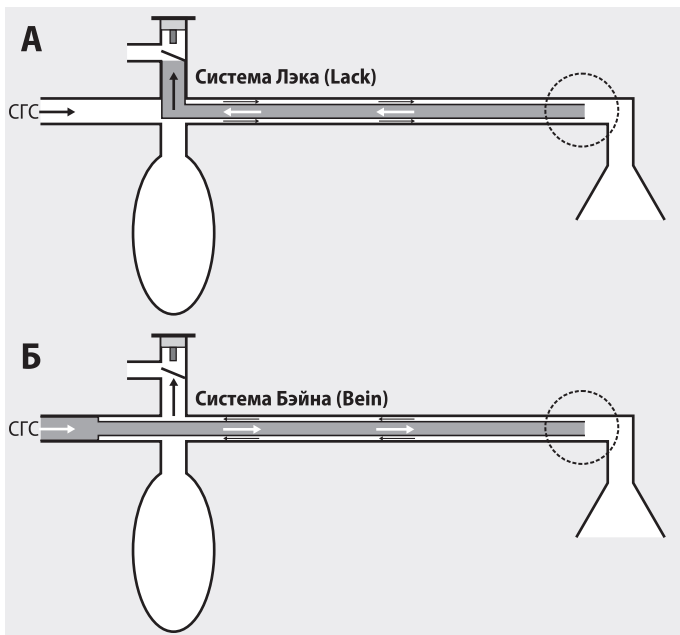


Рисунок 4. Коаксиальные дыхательные системы — контуры Бэйна (Bain, Mapleson D) и Лэка (Lack, Mapleson A)

Коаксиальная трубка (закрашена) исключает необходимость в патрубке подачи свежей газовой смеси (Vein) или использования клапана сброса давления (APL) рядом с дыхательными путями пациента. В системе Бэйна коаксиальный патрубок доставляет СГС к точке системы, расположенной вблизи дыхательных путей пациента (пунктирная окружность). В системе Лэка патрубок доставляет выдыхаемый газ к клапану сброса давления

Во время принудительной вентиляции легких контур Мэгилла работает по-другому и становится неэффективным, поскольку для предупреждения возвратного дыхания требуются высокие значения потока СГС (рисунок 3). Давление вдоха создается анестезиологом путем сжатия мешка после частичного закрытия клапана выдоха. Во время раздутия легких часть газа покидает систему, и к концу выдоха мешок будет наполнен меньше, чем наполовину. Во время выдоха газ мертвого пространства и альвеолярный газ могут достигать по контуру мешка, который после этого будет содержать двуокись углерода. Во время следующего вдоха при сжатии мешка альвеолярный газ вновь попадает в легкие, вслед за чем поступают СГС и газ мертвого пространства. Для ограничения возвратного дыхания требуется поток СГС в 2,5 раза превосходящий объем минутной вентиляции (около 12–15 л/мин), что весьма невыгодно. На практике контур Мэгилла не должен использоваться при управляемой ИВЛ, за исключением коротких периодов, не превышающих нескольких минут.

Модификации системы Mapleson A

Для проведения более эффективной ИВЛ необходима модификация системы Mapleson A. Это достигается заменой невозвратного клапана (например, клапана Ambu-E) на клапан Хейдбринка (Heidbrink). Это усовершенствование предотвращает возвратное дыхание. Кроме того, во время ручной вентиляции клапан Хейдбринка обеспечивает поддержание минутного объема вентиляции, равного потоку СГС, установленному под контролем ротаметров. Вместе с тем эта модификация может быть опасной при спонтанном дыхании, поскольку клапан может заклинить, если поток СГС больше минутного объема спонтанного дыхания.

Контур Лэка (Lack)

Недостаток контура Мэгилла состоит в том, что клапан выдоха расположен близко к больному, а это создает определенные неудобства, особенно при использовании системы отвода отработанных газов. Контур Лэка (рисунок 4-А) является вариантом системы Mapleson A, в котором выдох происходит по внутреннему патрубку, расположенному внутри наружной гофрированной трубки, в направлении клапана выдоха (коаксиальная система).

Внутренняя трубка достаточно широка, чтобы не увеличивать работу дыхания, а клапан выдоха расположен рядом с дыхательным мешком. Поток СГС, необходимый для спонтанного и управляемого дыхания, такой же, как и для стандартной системы Mapleson A.

Системы Mapleson B и C

Системы Мэйплсон B и C похожи друг на друга по подаче СГС и устройству клапана выдоха, который расположен со стороны пациента (рисунок 1). Эти контуры редко применяются в анестезиологической практике, хотя контуры системы Mapleson C используются в отделениях интенсивной терапии. Для предотвращения возвратного дыхания требуется высокий газоток, и одно время эту систему комбинировали с натронной известью (система Уотерса «вперед—назад»). Однако абсорбер делал систему очень громоздкой, и, кроме того, был риск вдыхания пыли от натронной извести.

Система Mapleson D

Системы Mapleson D, E и F функционируют сходным образом (рисунок 1). Они работают как Т-образные контуры с подводом СГС со стороны пациента и отличаются только наличием клапанов или дыхательных мешков в экспираторном отрезке контура. Все эти системы неэффективны при спонтанном дыхании (рисунок 5). Во время выдоха экспираторный газ и СГС смешиваются в гофрированном шланге и поступают к дыхательному мешку. При наполнении мешка повышающееся давление в системе открывает клапан выдоха, сбрасывая в атмосферу смесь СГС и выдыхаемого газа. Во время паузы свежий газ продолжает вытеснять выдыхаемый альвеолярный газ по шлангу к клапану. Однако, если поток СГС меньше чем в два раза превосходит объем минутной вентиляции, возникает эффект возвратного дыхания. Для предотвращения этого у взрослых необходимый поток СГС должен составлять, по меньшей мере, 8–10 л/мин (150 мл/кг/мин).

При использовании для принудительной ИВЛ система Mapleson D функционирует более эффективно. Во время выдоха гофрированный шланг и мешок заполняются смесью СГС и выдыхаемого газа. Свежая газовая смесь заполняет дистальную часть гофрированного шланга во время экспираторной паузы до начала вдоха. При сжатии мешка СГС поступает в легкие, а при открытии клапана смесь, состоящая из СГС и отработанного газа, выходит наружу. Степень возвратного дыхания зависит от газотока. Для ИВЛ необходим поток СГС около 70 мл/кг/мин. Газоток 100 мл/кг/мин приводит к гипокании (снижение парциального давления CO_2 в крови).

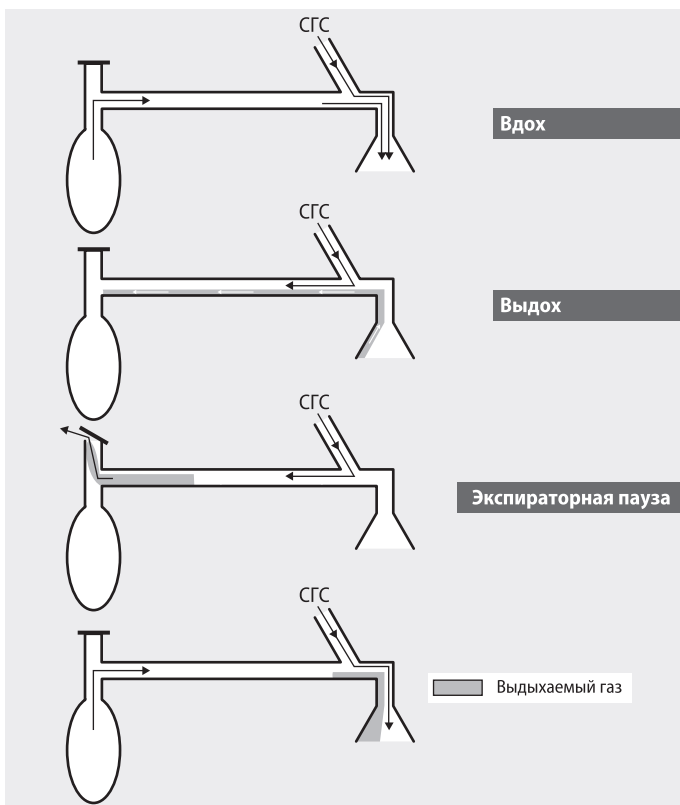


Рисунок 5. Действие системы Mapleson D во время спонтанного дыхания

Модификации системы Mapleson D

Коаксиальный контур Бэйна (рисунок 4) — наиболее широко используемая модификация Mapleson D. Эта коаксиальная дыхательная система была предложена в 1972 году *Bein* и *Sporel*. В отличие от системы *Lack*, описанной выше, СГС поступает к больному по внутренней тонкой трубке (диаметр 7 мм), а выдох происходит по наружному гофрированному шлангу (диаметр 22 мм). При необходимости аппаратной ИВЛ дыхательный мешок можно демонтировать и заменить на респиратор, например *Nuffield Penlon 200*. Перед использованием анестезиолог должен тщательно проверить контур Бэйна. Наружная трубка выполнена из прозрачного пластика, а внутренняя — из зеленого или черного. Если происходит утечка через внутреннюю трубку или же она отсоединяется от источника подачи газов, то возникает огромное аппаратное мертвое пространство. Для проверки на предмет утечек внутреннюю трубку зажимают пальцем или поршнем 2 мл шприца, что должно сопровождаться ростом давления в контуре.

Объем возвратного дыхания при ИВЛ будет зависеть от потока СГС. Для взрослых пациентов поток СГС 70–80 мл/кг/мин (6–7 л/мин) обычно обеспечивает нормокапнию, а газоток около 100 мл/кг/мин приведет к умеренной гипокапнии.

Система Mapleson E

По принципу работы система Mapleson E напоминает Mapleson D, но, поскольку в ней отсутствуют клапаны, а сопротивление системы минимально, она наилучшим образом подходит для детей. Изначально эта система была предложена *P. Ayre* в 1937 году и известна



Рисунок 6. Контур Хампфри (ADE)

под названием Т-контур Эйра. Наиболее широко используемой модификацией этой системы является контур Джексона—Риса (*Jackson—Rees*), который снабжен открытым дыхательным мешком, соединенным с патрубком выдоха. Эта система классифицируется как Mapleson F, хотя не входит в число систем, представленных в оригинальной классификации Mapleson.

Движение мешка можно наблюдать при спонтанном дыхании, кроме того, мешок можно сжимать для обеспечения ручной вентиляции. Как и в контуре Бэйна, мешок можно заменить вентилятором, приспособленным для использования у детей. Эта система подходит для детей с массой тела менее 20 кг. Для предотвращения возвратного дыхания во время спонтанного дыхания поток СГС должен в 2–3 раза превышать минутный объем вентиляции. Минимальное значение потока СГС составляет 3 л/мин. Например, ребенок 4 лет весом 20 кг имеет минутный объем 3 л/мин, что потребует поддержания потока СГС на уровне 6–9 л/мин. Во время принудительной ИВЛ для поддержания нормокапнии необходимый поток СГС составляет 1000 мл + 100 мл/кг, например, для четырехлетнего ребенка с массой тела 20 кг потребуется поток СГС около 3 л/мин (1000 + 20 × 100 = 3000 мл).

Контур Humphrey ADE

Система Mapleson A неэффективна на фоне принудительной ИВЛ, тогда как Mapleson D — на фоне спонтанного дыхания. Дэвид Хампфри (*David Humphrey*) сконструировал контур, который можно превращать из Mapleson A в Mapleson D путем простого переключения рычажка на металлическом блоке, соединяющем контур с разъемом подачи газов от наркозного аппарата. Дыхательный мешок располагается со стороны подачи СГС, при этом газ циркулирует в направлении к больному и обратно по шлангам вдоха и выдоха. В зависимости от положения ручки на блоке Хампфри газы проходят либо через клапан выдоха, либо разъем вентилятора. Когда ручка поворачивается вверх, то используются мешок и клапан выдоха, как в системе Mapleson A. Когда ручка поворачивается вниз, открывается разъем

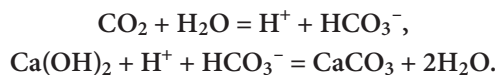
вентилятора, воспроизводя систему Mapleson D для принудительной вентиляции. Если не присоединять вентилятор и оставить разъем открытым, то система будет функционировать как система Эйра (Mapleson E).

Как и при работе с любым оборудованием, важно, чтобы анестезиолог полностью понимал функцию конкретного контура. Если рычажок блока Хампфри переключен из положения «вверх» в положение «вниз» на фоне сохраняющегося потока СГС, то мешок будет оставаться заполненным, но ручная вентиляция с помощью мешка будет невозможна и может имитировать полную обструкцию дыхательного контура.

ЗАКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ

В качестве альтернативы использованию высокого потока СГС может быть использована абсорбция углекислого газа из отработанной смеси, которая затем вновь поступает к больному. Подобная дыхательная система, известная под названием «закрытая», была впервые предложена Брайаном Свордом в 1926 году. Подобное усовершенствование позволило значительно уменьшить поток СГС и существенно повысить рентабельность анестезии.

Двуокись углерода извлекается из выдыхаемого газа после прохождения через натронную известь, которая представляет собой смесь, состоящую из гидроксида кальция (94%), гидроксида натрия (5%) и гидроксида калия (1%), которые реагируют с CO_2 с образованием карбоната кальция:



Натронная известь также содержит немного кремнезема (кварцевый песок), который предотвращает размельчение гранул в порошок, а также химический краситель, который меняет цвет в зависимости от значения рН. Чем больше углекислого газа поглощено, тем ниже рН сорбента, при этом цвет красителя меняется с розового на желтый или белый. Когда 75% натронной извести изменит цвет, ее нужно заменить. Емкость с натронной известью должна удерживаться на наркозном аппарате вертикально для предотвращения неравномерного прохождения газов только через часть (слой) сорбента.

Свежая натронная известь содержит 35% воды, которая необходима для реакции между углекислым газом и натронной известью. В процессе химической реакции вырабатывается тепло, при этом температура сорбента может подниматься до 40 °С. Таким образом, дополнительным преимуществом использования закрытого контура является согревание и увлажнение дыхательной смеси. Имеется модификация натронной извести, где вместо гидроксида натрия содержится 5% гидроксида бария (*Baralyme*).

Устройство закрытых контуров

Закрытый контур (рисунок 7) состоит из двух одноходовых клапанов (один на инспираторной части контура и один — на экспираторной), дыхательного мешка, входа СГС, абсорбера и экспираторного перепускного клапана. Несмотря на некоторые различия

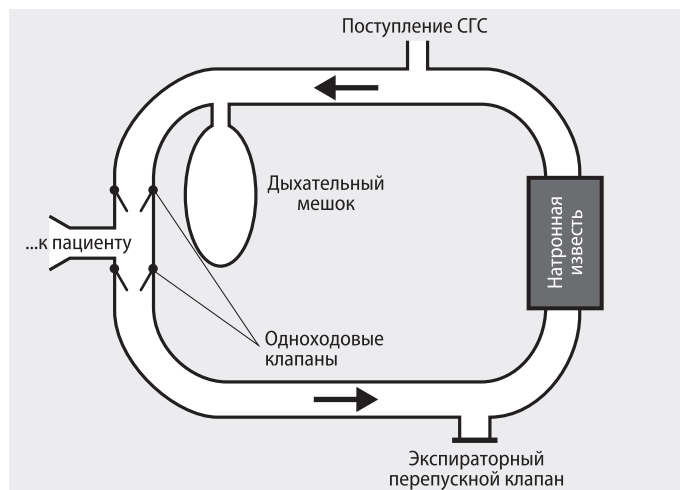


Рисунок 7. Схематическое изображение ключевых узлов закрытого дыхательного контура

в расположении компонентов, все системы этого типа функционируют схожим образом.

Размещение испарителя

Испаритель можно разместить либо вне контура на наркозном аппарате в его традиционном положении, либо изредка внутри контура. Обычные испарители с высоким внутренним сопротивлением (испарители нагнетания) нельзя помещать внутри контура, поэтому используют специальные, с низким внутренним сопротивлением, испарители типа *Goldman*. В связи с риском передозировки анестетика в контуре не рекомендуется использовать миниатюрные проточные испарители типа *OMV* (Оксфорд).

Поскольку газы в контуре рециркулируют, а испаритель находится в контуре, то газ, уже содержащий ингаляционный анестетик, будет вновь проходить через испаритель, в результате чего концентрация анестетика в газовой смеси будет выше, чем установлено на испарителе. Это особенно опасно при принудительной вентиляции, когда может быть достигнута опасная концентрация анестетика. Испарители можно помещать в контур только при условии, что доступен монитор вдыхаемой концентрации анестетика. Безопаснее использовать традиционные испарители нагнетания вне контура. При таком условии концентрация анестетика не превысит установленную на шкале испарителя.

Практическое использование закрытых систем — снижение подачи свежей газовой смеси

Первые 5–10 минут ингаляционной анестезии с использованием кислородно-воздушной смеси огромное количество анестетика (а также закиси азота при ее использовании) будет потребляться больным, а азот, содержащийся в легких и растворенный в тканях, будет вымываться наружу. Если низкий поток используется сразу после начала анестезии, то азот не вымоется из закрытого контура, что повлечет за собой снижение концентрации анестетика. Можно избежать этого при создании газотока 6 л/мин в течение первых 5–10 минут анестезии перед переходом на низкий поток. Помимо общего объема дыхательной системы (трубки и банка

с натронной известью) около 3 литров этого пространства также вмещает в себя окружающий воздух, который должен быть вытеснен анестетиком и СГС. Высокая скорость подачи СГС (близкая к объему минутной вентиляции пациента) обеспечивает быстрое вымывание воздуха из объема ФОЕ. Вымывание воздуха из легких также зависит от минутного объема вентиляции. Через 10–15 минут вентиляции подача СГС может быть снижена до уровня низкого потока при условии надежного мониторинга концентрации анестетика.

Вдыхаемая газовая смесь не должна содержать углекислого газа и при этом включать как минимум 30% кислорода. Выдыхаемая смесь газов содержит меньшую концентрацию кислорода и около 5% CO_2 , который извлекается из выдыхаемого газа при прохождении через натронную известь. Небольшое количество СГС добавляется перед следующим вдохом. При низком потоке СГС (менее 1000 мл/мин) концентрация кислорода в контуре может оказаться непредсказуемой и, особенно при использовании закиси азота, нередко снижается до 27% или даже ниже 21% при потоке СГС менее 500 мл/мин (следует подавать не менее 40–50% кислорода). Закрытые системы не следует использовать без анализатора вдыхаемой концентрации кислорода. Минимальный поток СГС, обеспечивающий безопасную концентрацию O_2 , составляет 1500 мл/мин (закись азота — 900 мл/мин, кислород — 600 мл/мин). При использовании более низких значений потока СГС традиционные ротаметры и испарители становятся ненадежными.

Опасность существенно уменьшается, если в закрытом контуре используется только кислород и анестетик. В этих условиях нет риска разбавления кислорода, и поток СГС может быть снижен до 1000 мл/мин. При потоке СГС более 1500 мл/мин концентрация ингаляционного

анестетика на вдохе схожа с установленной на испарителе. При потоке СГС менее 1500 мл/мин концентрация анестетика внутри контура может уменьшиться, и значение, установленное на испарителе, должно быть увеличено. Это связано с тем, что испарители менее эффективно функционируют при низких значениях потока СГС, а также с тем, что восстановленная газовая смесь содержит меньше анестетика (некоторая часть поглощается организмом) и будет разбавлять анестетик, поступающий в составе СГС.

В закрытом контуре с натронной известью можно без опасения использовать галотан, изофлюран и энфлюран, но трихлорэтилен (больше не используется в США, Великобритании и России) распадается с образованием токсичного метаболита и не должен применяться. Когда закрытый контур не используется, то все ротаметры нужно закрывать во избежание расхода газов и высушивания натронной извести.

Было разработано несколько закрытых систем для детей с использованием шлангов малого диаметра и дыхательного мешка объемом 1 литр. Работа дыхания в этих системах не превышает таковую при использовании традиционного контура Mapleson F.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доступно множество разнообразных дыхательных систем, но в рамках этой статьи мы сконцентрировали внимание на наиболее распространенных из них. Для безопасности больного очень важно, чтобы анестезиолог заблаговременно проверял контур перед началом работы и четко представлял принцип действия, особенности, достоинства и недостатки конкретной дыхательной системы, а также помнил необходимую скорость подачи свежей газовой смеси.

Update in
Anaesthesia**Единицы системы SI**

Зоя Браун

Международная система единиц (SI) была окончательно определена в 1971 году на Генеральной конференции мер и весов (CGPM, фр. *Conférence Générale des Poids et Mesures*) и основывается на метрической системе измерений. Она включает **семь основных величин**, которые независимы друг от друга:

Основная величина	Имя	Символ
Длина	Метр	м (m)
Масса	Килограмм	кг (kg)
Время	Секунда	с (s)
Электрический ток	Ампер	А
Термодинамическая температура	Кельвин	К
Количество вещества	Моль	моль (моль)
Сила света	Кандела	кд (Cd)

Прочие величины являются производными и могут быть определены при помощи уравнений с применением основных величин, например:

Производная величина	Имя	Символ
Площадь	Квадратный метр	м ²
Объем	Кубический метр	м ³
Скорость	Метр в секунду	м/с
Ускорение	Метр на секунду в квадрате	м/с ²
Специфический объем*	Кубический метр на килограмм	м ³ /кг
Плотность тока	Ампер на квадратный метр	А/м ²

* Величина, обратно пропорциональная плотности (d). — Прим. редактора.

Существует 20 префиксов (десятичных приставок) SI, которые используются с единицами SI.

Фактор	Имя	Символ	Фактор	Имя	Символ
10 ²⁴	Йотта	И (Y)	10 ⁻¹	деци	д (d)
10 ²¹	Зетта	З (Z)	10 ⁻²	санتي	с (c)
10 ¹⁸	Экса	Э (E)	10 ⁻³	милли	м (m)
10 ¹⁵	Пета	П (P)	10 ⁻⁶	микро	мк (μ, mc)
10 ¹²	Тера	Т (T)	10 ⁻⁹	нано	н (n)
10 ⁹	Гига	Г (G)	10 ⁻¹²	пико	п (p)
10 ⁶	Мега	М (M)	10 ⁻¹⁵	фемто	ф (f)
10 ³	Кило	к (k)	10 ⁻¹⁸	атто	а (a)
10 ²	Гекто	г (h)	10 ⁻²¹	зепто	з (z)
10 ¹	Дека	да (da)	10 ⁻²⁴	йокто	и (y)

Содержание

Международная система единиц была окончательно определена на Генеральной конференции мер и весов (CGPM, фр. *Conférence Générale des Poids et Mesures*) в 1971 году и основывается на метрической системе измерений. Она включает семь основных величин, которые взаимно независимы. Прочие величины являются производными и могут быть определены при помощи уравнений на основе основных величин.

Zoe Brown
Anaesthetic Specialist
Registrar, Plymouth, UK

Увлажнение дыхательной смеси

Сампат Шеной

E-mail: sampathshenoy99@yahoo.com

ЧТО ТАКОЕ ВЛАЖНОСТЬ?

Влажность — это величина, отражающая содержание водяных паров в газе. *Абсолютная влажность* — это реальная масса водяных паров в известном объеме газа. Абсолютная влажность воздуха верхних дыхательных путей человека составляет примерно 34 г/м^3 , а в альвеолах она достигает своего максимального значения 43 г/м^3 . *Относительной влажностью* называют отношение массы водяных паров в газе к максимальному количеству водяных паров, которые этот газ может содержать при постоянных температуре и объеме. Относительная влажность выражается в процентах.

ЗНАЧЕНИЕ УВЛАЖНЕНИЯ

Воздух, которым мы дышим, проходя от полости носа до альвеол, полностью насыщается водяными парами. Увлажнение поддерживает целостность слизистой дыхательных путей, активность цилиарных клеток, предотвращает высыхание секрета и облегчает его эвакуацию при кашле. Недостаточное увлажнение (например, вентиляция пациента сухим газом через трахеальную или трахеостомическую трубку) может привести к растрескиванию слизистой, высыханию секрета, кератинизации трахеобронхиального дерева, снижению цилиарной активности, ателектазированию и инфекционным осложнениям. Избыточное увлажнение также может вызывать осложнения, такие как водная интоксикация (особенно в неонатологии и детской интенсивной терапии), скопление воды в дыхательном контуре и ожоги дыхательных путей.¹ Различные методы измерения и оптимизации влажности описаны ниже. Идеальный увлажнитель должен быть простым в применении, эффективным, экономичным, безопасным, иметь низкое сопротивление потоку газа. Увлажнение можно использовать в любом дыхательном контуре для воздуха, кислорода или смеси газов, включая ингаляционные анестетики.

ИЗМЕРЕНИЕ ВЛАЖНОСТИ

Влажность измеряется с помощью **гигрометров**. Ниже описаны инструменты, которые

применяются для измерения влажности.^{2, 3} Большинство приборов измеряют относительную влажность.

Волосной гигрометр

Действие основано на увеличении длины волоса при повышении влажности. Границы измерения относительной влажности воздуха составляют 30–90%.

Психрометр

Прибор состоит из двух ртутных термометров, один из которых фиксирует температуру окружающей среды, а другой — контактирует с водой через фитиль. Различие в показателях температуры этих двух термометров характеризует скорость испарения воды, которая обратно пропорциональна влажности.

Гигрометр Реньо (*Regnault*)

Воздух продувается через серебряную трубку, содержащую эфир. В точке росы на наружной поверхности трубки происходит конденсация, что означает полную насыщенность окружающего воздуха при данной температуре. Отношение давления насыщенного пара (ДНП) в *точке росы* к ДНП при наружной температуре дает относительную влажность. Эта методика более точная, чем первые две.

Масс-спектрометр

Используется принцип снижения пропускной способности среды, содержащей водяной пар, для ультрафиолетового света.²

МЕТОДЫ УВЛАЖНЕНИЯ

Фильтры-тепловлагообменники (ТВО)

Фильтры-ТВО содержат такие материалы, как керамическое волокно, бумагу, целлюлозу, тонкие стальные или алюминиевые волокна в гигроскопической среде, такой как хлорид кальция или силикагель (рисунок 1). Теплый и увлажненный выдыхаемый газ проходит через ТВО, при этом водяной пар конденсируется на фильтре, а при вдохе увлажняет газ, при этом тепло возвращается в дыхательные пути. Фильтр-ТВО согревается скрытым теплом воды, конденсирующейся на нем. Это тепло

Содержание

Увлажнение является важным аспектом респираторной терапии в анестезиологии и интенсивной терапии. Каждому анестезиологу следует понимать принципы увлажнения, поскольку дыхание неувлажненными газами может иметь серьезные последствия. В статье описаны физические основы влажности и методики увлажнения газов.

Sampath Shenoy

Specialist Registrar in Anaesthetics,
Great Ormond Street
Hospital for Children
London WC1N 3JH, UK



Рисунок 1. Фильтры-тепловлагообменники

также выделяется при последующем вдохе. Некоторые фильтры обладают способностью отфильтровывать бактерии (и/или вирусы) с эффективностью более чем 99,9977.⁴ Фильтрация обеспечивается наличием следующих механизмов:

Непосредственная задержка

Если размеры частиц превышают 1 мкм (микрометр), они физически не могут пройти через поры материала фильтра.⁵

Инерционное столкновение

Частицы меньшего размера (менее 0,5 мкм) задерживаются фильтрующей средой за счет электростатических сил Ван-дер-Ваальса.⁵

Диффузионная задержка

Частицы менее чем 0,5 мкм движутся свободно и беспорядочно (броуновское движение), не следуют линии потока воздуха и могут оседать на фильтре.⁵

Электростатическая задержка

Заряженные частицы притягиваются противоположно заряженными волокнами.⁵

Главные преимущества ТВО фильтров:

- легко использовать в дыхательном контуре;
- однократность использования, малая стоимость;
- обеспечивают относительную влажность 60–70%;
- обеспечивают повышение температуры вдыхаемого воздуха до 28–34 °С;
- может использоваться как микробный фильтр.

Главные недостатки ТВО фильтров:

- необходимость заменять ТВО каждые 24 часа (максимальный срок использования);
- фильтр может забиться биологическим секретом;
- сопротивление потоку газа может достигать 2 см H₂O;
- увеличивают вес контура, что может иметь значение у новорожденных и детей;
- увеличивают мертвое пространство дыхательного контура.

Водяной увлажнитель

В простом **неподогреваемом водяном увлажнителе** газ пропускается через воду, насыщаясь водяными парами. Этот тип увлажнителя менее эффективен из-

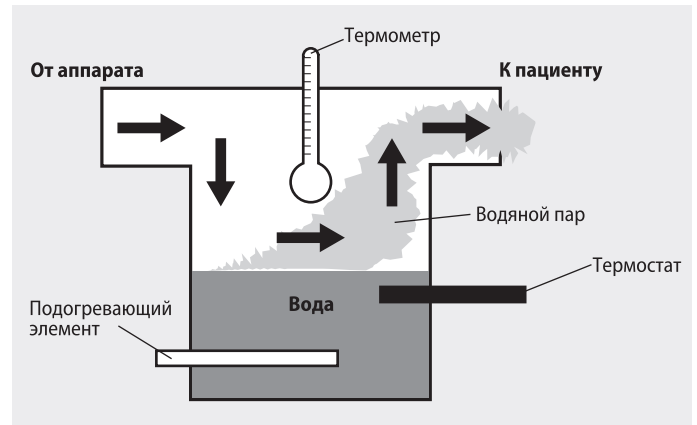


Рисунок 2. Увлажнитель с горячей водяной баней

за большого размера пузырьков и снижения влажности вследствие потери тепла при испарении. Выход пара может быть увеличен при согревании воды электронагревателем (**подогреваемый водяной увлажнитель** — водяная баня), но тогда в приборе должен быть термостат для поддержания рабочей температуры около 40 °С (рисунок 2). Практически полного насыщения газа можно достичь при 37 °С. Между увлажнителем и пациентом необходимо поместить водяную ловушку так, чтобы она была установлена ниже уровня дыхательных путей. В обычном подогреваемом водном увлажнителе газ проходит над поверхностью воды, насыщаясь водяным паром. В **каскадном увлажнителе** газ пузырится через перфорации на дне водного резервуара. Выход пара зависит от температуры воды, тока газа и площади контактной поверхности.³

Можно выделить следующие проблемы, связанные с использованием подогреваемого водного увлажнителя:

- Попадание воды в дыхательный контур и даже в трахеобронхиальное дерево. Водяная ловушка позволяет частично решить эту проблему.
- Ожог дыхательных путей вследствие поломки термостата и перегрева.
- Возможность колонизации воды вредоносными бактериями. Эту проблему можно уменьшить нагреванием воды до 60 °С.

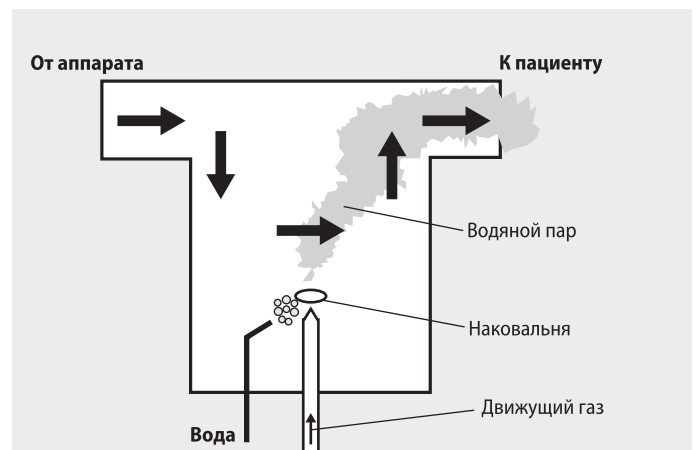


Рисунок 3. Струйный небулайзер

Таблица 1. Сравнение различных видов увлажнителей

Тип увлажнителя	Абсолютная влажность (ориентировочно) г/м ³
Неподогреваемый водный увлажнитель	10
Теплообменник	25
Подогреваемый водный увлажнитель	40
Струйный небулайзер	60
Ультразвуковой небулайзер	90

Полностью насыщенный газ при 37 °C имеет абсолютную влажность 44 г/м³.

Небулайзеры

Небулайзеры образуют водяной пар в форме микрокапель (1–20 мкм). Выделяют три типа небулайзеров. В **струйном небулайзере** (рисунок 3) газ проходит через узкое отверстие, на выходе из которого создается область пониженного давления, что приводит к засасыванию воды, которая дробится в мелкий спрей при встрече с высокоскоростной струей газа. При столкновении с наковальной образуются еще меньшие частицы. Большинство микрокапель имеют размер 2–4 мкм и оседают в верхних дыхательных путях, только очень небольшое их количество достигает меньших бронхов. Крутящийся диск **дискового небулайзера** образует микрокапли при падении на него воды. В **ультразвуковом**

небулайзере в воду погружается преобразовательная головка, вибрирующая с ультразвуковой частотой (около 3 МГц). Ультразвуковые небулайзеры являются очень эффективной формой увлажнения, так как позволяют вырабатывать аэрозоль с размером частиц менее 2 мкм, которые способны достигать альвеол.⁵

Сравнение разных видов увлажнителей представлено в таблице 1.

ПРИЗНАТЕЛЬНОСТЬ

Я благодарен А. А. Хедж (Бангалор, Индия) за помощь в создании рисунков для этой статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shelly MP, GM Lloyd, GR Park. A review of the mechanisms and methods of humidification of inspired gases. *Intensive Care Medicine* 1988; **14**: 1–9.
2. Bricker S. Humidification (of inspired gases). In: *The Anaesthesia Science Viva Book* (2004). Cambridge University Press, Cambridge. 230–231.
3. Davies PD, GD Parbrook, Kenny GNC. Humidification. In: *Basic Physics and Measurement in Anaesthesia* (1995). Butterworth Heinmann. 146–157.
4. Bersten AD. Humidification and inhalation therapy. In: *Oh's Intensive Care Manual* (2003). Butterworth Heinmann. 321–328.
5. Al-Shaikh B, S Stacey. Humidification and filtration. In: *Essentials of anaesthetic equipment* (2002). Churchill Livingstone. 103–110.

Update in
Anaesthesia**Улавливание и удаление газообразных и летучих анестетиков**

Метью Маккензи

E-mail: matt.mackenzie@virgin.net

ВАЖНОСТЬ ОЧИЩЕНИЯ АТМОСФЕРЫ ОПЕРАЦИОННОЙ

Среди возможных неблагоприятных эффектов ингаляционных анестетиков можно выделить риск спонтанного аборта у беременных женщин, более высокая вероятность рождения дочерей у анестезиологов-мужчин, снижение фертильности, повышение риска онкогематологических заболеваний, поражения почек и печени и снижение интеллекта. Одно из объяснений этих нарушений основано на способности закиси азота ингибировать фермент метионинсинтетазу, что влечет за собой нарушение синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Вместе с тем исследования в этой области нельзя назвать глубокими, тем более что их данные подчас противоречивы.

Удаление «отработанных» газов во время анестезии с использованием ингаляционных анестетиков имеет, таким образом, прямое отношение к состоянию здоровья и безопасности труда персонала и, следовательно, является обязательным требованием, закрепленным в законодательстве. Данный аспект анестезиологической деятельности строго регулируется специальными организациями, такими как Надзор за веществами, опасными для здоровья (*Control of Substances Hazardous to Health, COSHH*), в Великобритании и Национальный институт по безопасности труда и здоровью (*National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH*) в США.

Максимально допустимые концентрации анестетика в воздухе операционной обычно представлены в виде средневзвешенного значения (по времени) за 8 часов и представлены в таблице 1. На данный момент еще не

согласованы окончательные предельно допустимые концентрации (ПДК) для севофлюрана и десфлюрана, однако, основываясь на их сходстве с энфлюраном, рекомендуемая ПДК составляет 50 ppm (*parts per million* — частей на миллион).

СИСТЕМЫ ЗАХВАТА ГАЗОВ

Системы захвата (улавливания) должны собирать отработанные газы в точке патрубка выдоха анестезиологического контура, переносить их к собирающему резервуару и затем удалять за пределы рабочей зоны. Как правило, эти системы включают четыре компонента, которые могут различаться по дизайну и функции (рисунок 1). Современные анестезиологические аппараты приспособлены для использования с системой централизованного вакуума (отсасывание), однако в случае плохой оснащённости лечебного учреждения все четыре необходимые части системы могут быть собраны по отдельности.

Система сбора

Данная система собирает избыток отработанных газов или из регулируемого клапана сброса давления (*adjustable pressure limiting valve*, клапан-APL), или в области порта выдоха вентилятора. Во избежание непреднамеренного неправильного соединения диаметр порта выброса газов на аппарате должен отличаться от стандартных конических коннекторов дыхательных систем размерами 22 мм и 15 мм. В системах Mapleson A–D собирающая система обычно крепится на клапане сброса избытка давления (рисунок 2). Улавливание смеси в

Содержание

Использование в закрытом помещении операционной газовых смесей, содержащих закись азота и летучие анестетики, может привести к длительному присутствию этих препаратов в воздухе и создает серьезную угрозу для здоровья персонала. Некоторые ингаляционные анестетики, в частности эфир, легко воспламеняются, в связи с чем нельзя допускать их накопления в операционной. В статье описываются ключевые аспекты улавливания и удаления анестезиологических газов во время анестезии.

Matthew Mackenzie
Specialist Registrar in Anaesthesia,
Imperial School of Anaesthesia
London, UK

Таблица 1. Предельно допустимые концентрации ингаляционных анестетиков в воздухе операционных

Вещество	ПДК _{св8} (ppm)	
	Великобритания	США
Закись азота (N ₂ O)	100	25
Изофлюран	50	2
Энфлюран	50	2
Галотан	10	2

ПДК_{св8} — предельно допустимая концентрация, при которой используется средневзвешенная величина концентрации за 8 часов экспозиции; ppm — (*parts per million*) частей на миллион (Прим. редактора).

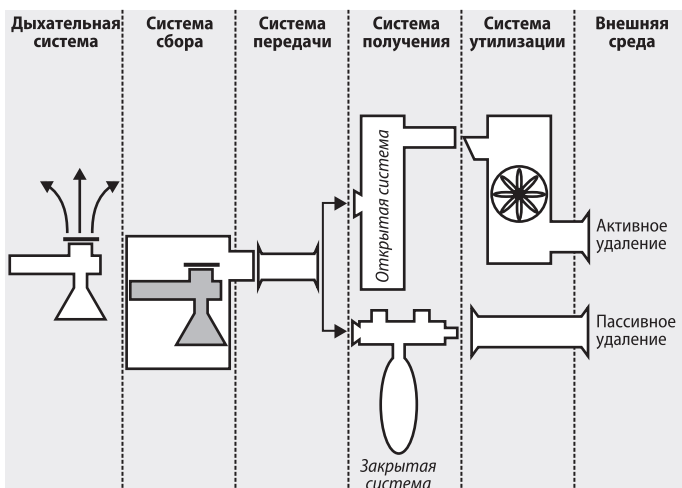


Рисунок 1. Компоненты системы улавливания и удаления анестетиков

Изображены четыре составляющие: система сбора, система передачи, собирательный резервуар и система удаления

области одноходовых клапанов может осуществляться либо с помощью коммерчески доступных систем или же, как показывает опыт, при помощи самостоятельно изготовленной системы, надежно соединенной с портом выдоха. Собирательная система не должна создавать сопротивление выдоху, в связи с чем при попытке сбора газов от Т-образных систем, используемых в педиатрической анестезиологии, возникают сложности. Ранее были описаны полностью открытые системы, в которых выдыхаемые газы собирались с высокой скоростью улавливающей «тарелкой». В качестве альтернативного варианта может быть использовано улавливающее устройство, изображенное на рисунке 3.

Система переноса

Обычно состоит из отрезка трубки с коннекторами на обоих концах. Размер коннекторов должен отличаться от стандартных соединений дыхательного контура во избежание непреднамеренно неправильного подключения. Для исключения риска перегибов длина отрезка трубки не должна превышать одного метра.

Система сбора

Этот элемент, расположенный между дыхательным контуром и системой удаления, должен защищать пациента от создания избыточного положительного или отрицательного давления. Он также обладает резервной емкостью, позволяющей гасить перепады пикового потока свежей газовой смеси (СГС) в контуре пациента.

Системы сбора могут быть открытыми или закрытыми. В закрытой системе резервуар, как правило, представляет собой растяжимый мешок с клапанами сброса положительного и отрицательного давления. Такие системы все еще популярны при анестезии в ветеринарии, а также встречаются в развивающихся странах, хотя и достаточно редко. В открытых системах резервуар часто представляет собой отрезок трубы, напрямую открытой в атмосферу, что обеспечивает «воздушный замок» между системами удаления и дыхательным контуром аппарата (рисунок 4). Работа открытых систем сбора зависит от системы удаления.

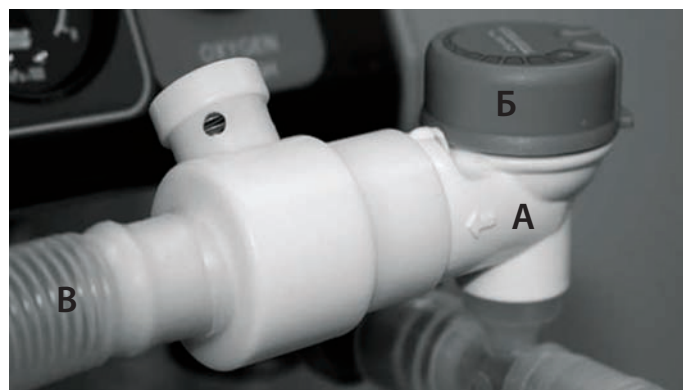


Рисунок 2. Собирательная система (А) контура Bain закреплена вокруг регулируемого клапана сброса давления (Б). Система передачи отмечена буквой В



Рисунок 3. Устройство сбора и удаления анестетика для Т-образной системы Ayre. Собирательный мешок имеет закрытый конец

Система удаления

Данная система может быть активной или пассивной. В пассивной системе (приводимой в действие экспираторным усилием пациента) выдыхаемые газы выводятся по трубке за пределы внешней стены или окна и сбрасываются в атмосферу. Трубка должна быть максимально короткой и толстой для минимизации сопротивления. Выходная часть должна быть защищена от воздействия электрического тока, а также должна быть покрыта сеткой во избежание проникновения насекомых. При установке внешней части трубки необходимо учитывать преимущественную направленность и силу ветра, так как сильный ветер может создать эффект подсосывания, что может передаваться пациенту. Пассивная система может дренироваться также и через систему воздушной вентиляции (при ее наличии), если данная система не является рециркулирующей. Другим устройством для пассивного дренирования, которое легко транспортируется, является система, содержащая активированный уголь. Данная система абсорбирует галогенизированные анестетики, но

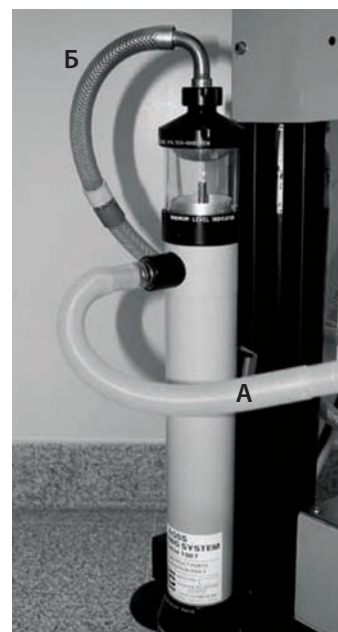


Рисунок 4. Открытая система сбора
А — система передачи от дыхательного контура; Б — соединение с вакуумной системой

не инактивирует их. При нагревании активированный уголь высвобождает абсорбированные газы. Метод не позволяет задержать N_2O , кроме того, активированный уголь должен заменяться каждые 12 часов использования, что может создавать технические сложности.

В активных системах вытяжку анестезиологических газов осуществляет вентилятор или насос. Активные методы являются более эффективными и безопасными при использовании с открытыми системами сбора и наиболее широко используются в развитых странах, в больницах, оснащенных центральной вакуумной разводкой. Вентиляторы могут работать только при низких давлениях и поэтому должны сообщаться с трубками большого диаметра, тогда как насосные системы могут создавать высокое давление и могут использоваться с узкими трубками. При использовании всех активных систем обязательно необходимо иметь механизмы, защищающие пациента от отрицательного давления.

ПРОЧИЕ МЕТОДЫ, МИНИМИЗИРУЮЩИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ ОПЕРАЦИОННОЙ

К причинам поступления анестетиков в воздух относят также такие факторы, как утечка из системы очистки, испарение при заправке испарителя, утечка газов при вентиляции с помощью мешка и маски и выдыхание анестетиков пациентом в палате пробуждения (где выдыхаемые газы не удаляются). К прочим методам, уменьшающим загрязнение воздуха операционной летучими анестетиками, относится адекватная вентиляция операционной, при этом, если возможно, обеспечивается 15-кратный обмен воздуха за час. Использование низкого потока СГС в дыхательном контуре также помогает снизить расход и выброс отработанных газов. Кроме того, использование тотальной внутривенной и регионарной анестезии позволяет полностью избежать проблем, связанных с загрязнением операционной летучими и газообразными анестетиками.

Практическое применение пульсоксиметрии

Э. Хилл, М. Д. Стоунхэм*, Сара Джейн Финли

* E-mail: mark@stoneham1@freeserve.co.uk

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день пульсоксиметрия является стандартным компонентом периоперационного мониторинга и дает анестезиологу информацию о состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем пациента. Начиная с успешного внедрения в операционных, отделениях интенсивной терапии и блоках посленаркозного наблюдения, пульсоксиметрия распространилась за их пределы — в общие палаты больниц, палаты интенсивной терапии и места проведения интервенционных процедур (радиология, эндоскопия). Пульсоксиметры не лишены ограничений — возможны сложности с использованием, непреднамеренное неправильное применение и нанесение вреда пациенту. Цель этого обзора состоит в обсуждении функциональных особенностей и использования пульсоксиметрии как при постоянном, так и эпизодическом ее применении.

Пульсоксиметры измеряют насыщение гемоглобина (Hb) артериальной крови кислородом (SpO₂)* при помощи специального датчика, прикрепляемого на палец или ушную раковину пациента. Посредством шнура датчик связан с микропроцессорным блоком монитора, который выводит процентное значение сатурации, а также подает звуковой сигнал с каждым сердечным сокращением и расчетное значение частоты сердечных сокращений. Некоторые модели также отображают на экране кровотоков в области датчика, а также дают возможность настроить значения звуковой тревоги. Оксиметр позволяет выявить гипоксию еще до того, как у пациента появится заметный цианоз.

В основе оксиметрии лежат два ключевых принципа.

Первый принцип — поглощение гемоглобином света с двумя различными длинами волн (660 и 940 нм) зависит от доли связанного с кислородом гемоглобина (оксигемоглобин). Путем расчета степени абсорбции света на

двух длинах световой волны процессор прибора может рассчитать долю оксигенированного гемоглобина.

Второй принцип заключается в том, что после прохождения через ткани световой сигнал приобретает пульсацию, что связано с изменением объема артериальной крови с каждым ударом сердца. Процессор оксиметра может отделить пульсирующий компонент поглощения от неппульсирующего, который связан с абсорбцией света венозной и капиллярной кровью, а также тканями.

На работу пульсоксиметра может повлиять ряд факторов, включая:

- окружающее освещение,
- озноб и дрожь,
- наличие аномальных форм гемоглобина,
- частота и ритм сердечных сокращений,
- вазоконстрикцию,
- функцию сердца.

Пульсоксиметр не дает информации о состоянии вентиляции в целом, а лишь об оксигенации, при этом, если пациент получает кислород, можно пропустить развитие тяжелой гиперкапнии. Кроме того, может наблюдаться определенная задержка между моментом наступления потенциально опасного эпизода гипоксемии (например, обструкция дыхательных путей) и снижением значения сатурации, отображаемого оксиметром. Вместе с тем оксиметрия остается весьма полезным и неинвазивным методом мониторинга, который, вне всяких сомнений, повышает безопасность пациента в разнообразных ситуациях.

ЧТО ИЗМЕРЯЕТ ПУЛЬСОКСИМЕТР?

Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

Этот показатель говорит о том, сколько в среднем кислорода связано с каждой молекулой гемоглобина. Значение сатурации в

Содержание

Пульсоксиметрия — простой и неинвазивный метод клинического мониторинга, который может быть использован в самых разных условиях, в том числе и там, где возможности здравоохранения значимо ограничены. Этот вид мониторинга является разумным выбором, поскольку при надлежащей подготовке он позволяет оценить несколько важных показателей. Ниже обсуждаются научные принципы, клиническое использование и возможные проблемы с применением пульсоксиметрии.

E. Hill, M. D. Stoneham
Nuffield Department of Anaesthetics
Oxford Radcliffe NHS Hospitals
Headington
Oxford OX3 9DU, UK
Sara-Jane Fearnley
Consultant,
Department of Anaesthesia
Torquay Hospital
Torquay TQ2 7AA, UK

* SpO₂ — показатель, характеризующий насыщение (сатурацию) кислородом гемоглобина пульсирующей периферической крови (англ. *pulsatile* — «пульсирующий» вводит уточняющий определитель 'p' в обозначении SpO₂). Не следует смешивать этот показатель с насыщением гемоглобина артериальной ('a') крови (SaO₂), который определяется при стандартном инвазивном анализе газового состава. Вместе с тем, в большинстве случаев показатели SpO₂ и SaO₂ очень близки (*прим. редактора*).

процентном отношении выводится на экране монитора и сопровождается звуковым сигналом, тон которого (высота звука) зависит от величины сатурации.

Частота пульса

Указывается количество ударов в минуту, усредненное за 5- или 20-секундные интервалы (на некоторых мониторах этот интервал может быть изменен).

Кроме того, метод позволяет оценить систолическое артериальное давление путем определения значения давления, при котором на фоне спуска манжетки вновь появляется волна пульсоксиметрии.

ЧТО ПУЛЬСОКСИМЕТР НЕ МОЖЕТ ИЗМЕРИТЬ?

- **Содержание кислорода** в крови.
- **Количество кислорода, растворенного** в крови.
- Частоту дыханий или дыхательный объем, то есть состояние **вентиляции** (выведение углекислого газа).
- **Сердечный выброс и артериальное давление** (хотя сигнал оксиметрии и зависит от состояния периферического кровотока).

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ

Кислород переносится кровью главным образом в связанном с гемоглобином виде. Одна молекула гемоглобина может нести до четырех молекул кислорода, и в этом случае она будет насыщена O_2 на 100%. Сатурация крови представляет собой усредненный процент насыщения молекул гемоглобина в анализируемом образце крови. Кроме того, очень небольшое количество кислорода переносится в растворенном в крови виде, что может иметь значение при крайне выраженном снижении концентрации гемоглобина. Вместе с тем пульсоксиметрия не измеряет объем физически растворенного кислорода.

Отношение между парциальным давлением кислорода в артериальной крови (PaO_2) и сатурацией (SaO_2) позволяет построить кривую диссоциации гемоглобина (рисунок 1). Сигмовидная форма кривой отражает облегчение отдачи кислорода в периферических тканях, где PO_2 низкий, а кислород жизненно необходим для

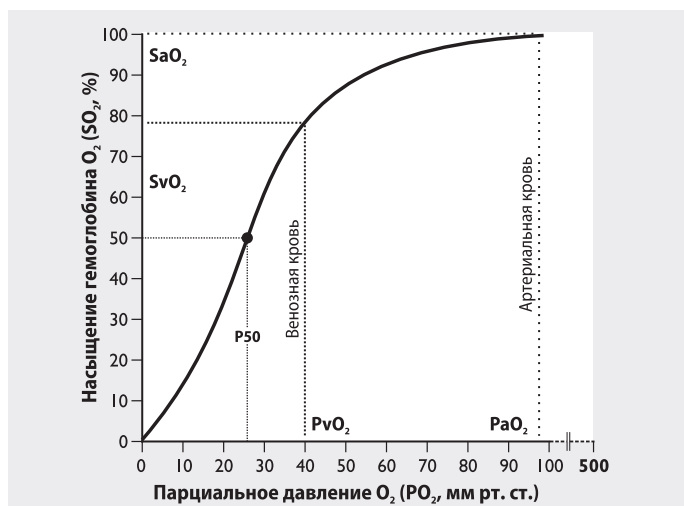


Рисунок 1. Кривая диссоциации оксигемоглобина

клеточного дыхания. Эта кривая может сдвигаться влево в зависимости от действия ряда факторов, таких как температура тела, pH крови или после гемотрансфузии.

Пульсоксиметр состоит из периферического датчика, микропроцессорного блока, отображающего на дисплее пульсовую кривую, значения сатурации и частоты пульса. Большинство оксиметров подают звуковой сигнал определенного тона, высота которого пропорциональна сатурации, что весьма удобно в случаях, когда пульсоксиметр находится вне поля зрения. Датчик устанавливается на периферических частях тела, например, на пальце руки, мочке уха или крыле носа. Внутри датчика расположены два светодиода, один из которых излучает в видимой части светового диапазона (красный свет — 660 нм), другой — в инфракрасной части спектра (940 нм). Лучи света проходят через ткани к фотодетектору, при этом часть излучения поглощается кровью и мягкими тканями в зависимости от содержания в них гемоглобина. Степень абсорбции света каждой длины волны зависит от степени оксигенации гемоглобина в тканях (рисунок 2). Обратите внимание, что точка изобесты определяет длину волны света, при которой поглощение излучения веществом остается постоянным, поскольку равновесие между его составляющими компонентами смещается.

Микропроцессор способен выделять из общей абсорбции ту часть поглощения, которое было вызвано пульсирующей, то есть артериальной фракцией крови. Таким образом, вклад артериальной крови в абсорбцию отделяется от базового поглощения, вызванного венозной и капиллярной кровью, а также тканевыми пигментами. Последние достижения микропроцессорных технологий позволили уменьшить влияние интерференции на работу оксиметров. Многократное разделение сигнала во времени, когда светодиоды работают в определенной последовательности много раз в секунду (красный, затем инфракрасный, затем оба отключаются), помогает устранить «фоновый шум». Дальнейший прогресс в этой области обеспечивает квадратичное многократное разделение, при котором красный и инфракрасный сигналы разделяются, а затем вновь «собираются» по фазам, а не во времени. Этот способ обработки сигнала позволяет устранить артефакты движения или электромагнитных полей, поскольку фазовое состояние помехи изменится к моменту фазового совмещения сигналов светодиодов.

Среднее значение сатурации вычисляется за периоды длительностью от 5 до 20 секунд. Частота пульса рассчитывается по числу циклов светодиода между двумя последовательными пульсовыми сигналами с последующим расчетом усредненного значения (за 5–20 секунд, в зависимости от модели монитора).

Микропроцессор вычисляет соотношение пропорций поглощения света представленных световых частот. В памяти прибора хранятся значения сатурации, полученные в экспериментах на добровольцах при вдыхании ими газовых смесей, которые постепенно обедняются кислородом (гипоксическая смесь). Микропроцессор сравнивает полученный коэффициент поглощения двух

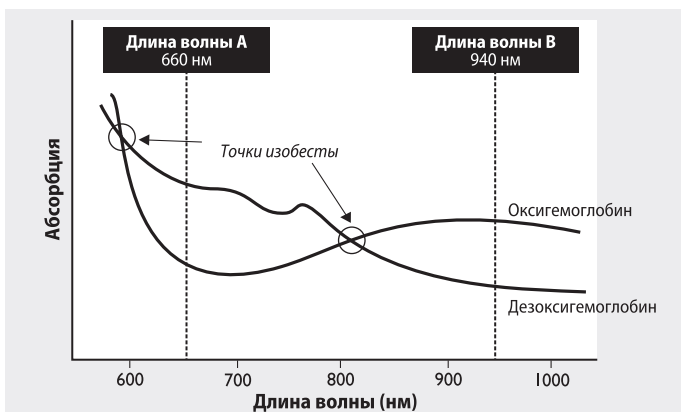


Рисунок 2. Спектры поглощения гемоглобина и оксигемоглобина с указанием точек изобесты

световых волн с сохраненными (эталонными) значениями и благодаря этому может представить значение насыщения крови кислородом в числовом выражении и подать звуковой сигнал соответствующего тона (частоты). Поскольку снижение насыщения гемоглобина крови добровольцев ниже 70% представляется неэтичным и опасным, важно помнить, что при отображаемом значении сатурации ниже 70% пульсоксиметру доверять нельзя (он не валидирован в этом диапазоне значений).

Отражательная пульсоксиметрия использует скорее отраженный, нежели проходящий сквозь ткани свет. При использовании этого варианта датчики могут располагаться на более анатомически проксимальных участках тела (например, на лбу и передней брюшной стенке), хотя в этих местах их бывает трудно закрепить. За исключением особых отражательных спектров, по принципу действия отражательные пульсоксиметры сходны с трансмиссионными.

СОВЕТЫ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ

- При возможности для зарядки батарей пульсоксиметр должен быть постоянно подключен к сети.
- После включения пульсоксиметра подождите, пока он пройдет автоматическую калибровку и самостирование (не надевая датчик на палец).
- Выберите необходимый датчик, уделяя особое внимание правильному размеру и месту расположения. Ноготь должен быть очищен (например, от косметического лака).
- Поместите датчик на выбранный палец, избегая избыточного давления.
- Подождите несколько секунд, пока пульсоксиметр определит пульс и рассчитает насыщение крови кислородом. Не следует нетерпеливо переставлять датчик с пальца на палец, не давая прибору нужного для адаптации времени.
- Обратите внимание, показывает ли прибор пульсовую волну — ее отсутствие делает любые цифры бесполезными.
- Зарегистрируйте значения SpO_2 и частоты пульса.
- При любых сомнениях полагайтесь на клинические признаки, а не на значения, которые дает оксиметр.

Будьте осторожны при интерпретации значений сатурации крови, при резком и быстром их изменении — например, при резком снижении SpO_2 с 99% до 85%. Это физиологически невозможно.

ТРЕВОГИ

- Перед тем как разобраться в каждом случае тревожной сигнализации, убедитесь, что границы тревоги установлены на нужное значение.
- При подаче сигнала «низкая сатурация» (*Low Oxygen Saturation*) проверьте положение датчика и убедитесь в наличии пульсовой волны. Осмотрите пациента на предмет цианоза, при необходимости проверьте уровень сознания. Оцените проходимость дыхательных путей и адекватность дыхания больного. Поднимите подбородок или воспользуйтесь другими методами восстановления проходимости дыхательных путей. При необходимости обеспечьте подачу кислорода и вызовите помощь.
- Если подан сигнал тревоги «не определяется пульс» (*Pulse Not Detected*), оцените кривую пульсовой волны на дисплее пульсоксиметра и пульсацию на одной из крупных артерий. При отсутствии пульса вызовите помощь и приступайте к сердечно-легочной реанимации. При наличии пульса поправьте положение датчика или переставьте его на другой палец.
- В большинстве случаев оксиметр позволяет изменить границы тревожной сигнализации по вашему усмотрению в отношении как значений сатурации, так и частоты пульса. Не меняйте границы тревог только для того, чтобы сигнал умолк — он может говорить о чем-то важном (например, о резком ухудшении периферического кровотока, даже на фоне относительно сохранного газообмена. — *Прим. редактора*).

ПРИМЕНЕНИЕ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ

- Пульсоксиметр — простой и портативный монитор «все-в-одном», позволяющий оценить оксигенацию, ритм и частоту сердечных сокращений и пригодный к использованию в самых разных условиях.
- Пульсоксиметр — безопасный неинвазивный монитор состояния дыхания и кровообращения у пациентов приемного покоя, во время общей и регионарной анестезии, в послеоперационном периоде и в отделении интенсивной терапии. Может использоваться во время эндоскопии, например, когда у пожилых больных проводится седация мидазоламом. Пульсоксиметрия выявляет цианоз надежнее опытного врача, опирающегося на простые клинические наблюдения.
- Пульсоксиметрия весьма удобна при транспортировке больного, особенно, когда вокруг шумно — в самолете, вертолете или машине скорой помощи. Звуковой сигнал и тревожная сигнализация могут быть не слышны, однако кривая пульсовой волны и значение сатурации дают общую информацию о тяжести состояния больного.
- Оксиметрия помогает оценить жизнеспособность конечностей после пластических или ортопедических вмешательств например, после протезирования

сосудов или при отеке конечностей (синдром длительного сдавления. — Прим. редактора). Поскольку оксиметрия требует наличия пульсирующего сигнала, она позволяет оценить кровоснабжение тканей под датчиком.

- Оценка SpO₂ позволяет снизить потребность в заборе образцов крови для исследования газового состава (PaO₂, SaO₂) у больных отделений интенсивной терапии, что может иметь особое значение в педиатрической практике, где артериальная пункция и катетеризация может быть сопряжена с определенными трудностями.
- Метод помогает снизить риск использования токсических концентраций кислорода у недоношенных. Поддержание SpO₂ на уровне 90% уменьшает риск повреждения легких и сетчатки (ретинопатия новорожденных). Хотя пульсоксиметры калибруются по гемоглобину взрослых (HbA), спектральные характеристики поглощения HbA и фетального гемоглобина (HbF) практически идентичны в пределах границ надежности SpO₂. Таким образом, метод надежно отражает SpO₂ у новорожденных.
- Во время торакальных вмешательств, особенно при односторонней вентиляции, пульсоксиметрия помогает оценить эффективность оксигенации, чтобы при необходимости увеличить фракцию кислорода в дыхательной смеси.
- Оксиметрия плода — развивающаяся методика, основанная на принципе отражательной оксиметрии с использованием светодиодов, излучающих свет с длиной волн 735 нм и 900 нм. Датчик помещается над виском или щекой плода и должен быть стерилизуемым. Сенсор фетального оксиметра не всегда легко закрепить, при этом получаемые данные нестабильны по ряду физиологических и технических причин. В связи с этим оценка динамики этого показателя представляется более важной, чем интерпретация абсолютных значений SpO₂.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ

- **Оксиметрия не позволяет контролировать вентиляцию.** Концентрация углекислого газа будет расти на фоне снижения минутной вентиляции пациента. При подаче кислорода насыщение гемоглобина может оставаться нормальным, тогда как усиливающаяся гиперкапния приведет к снижению уровня сознания, развитию респираторного ацидоза и угрозе коллапса кровообращения. Знание этого ограничения исключительно важно для безопасного использования пульсоксиметрии.
- Пульсоксиметрия может быть не столь надежна у **больных, находящихся в критическом состоянии.** В связи с уменьшением перфузии периферических тканей (вследствие гиповолемии, тяжелой гипотензии, гипотермии, сердечной недостаточности, некоторых нарушений ритма сердца и сосудистых поражений) датчик оксиметра может не определять пульсирующий сигнал. В этой ситуации может помочь расположение датчика более проксимально, например на нос и губы. Вместе с тем длительное



Рисунок 3. Фарингеальный пульсоксиметр

Это приспособление может эффективно применяться у пациентов, находящихся в состоянии шока. Для этого используется детский оксиметрический датчик, прикрепленный прозрачным пластырем к ротоглоточному воздуховоду (воздуховод Guidel)

нахождение сенсора на этих участках может вызвать их некроз. Имеются сообщения, что эффективность пульсоксиметрии может быть обеспечена при помощи закрепления детского одноразового датчика на внешней стороне ротоглоточного воздуховода (фарингеальная оксиметрия, рисунок 3).

- **Наличие пульсовой волны.** Если оксиметр не может отобразить пульсовую волну, любые значения SpO₂ бессмысленны.

Показания пульсоксиметра могут быть неточны в следующих ситуациях:

- **Венозный застой**, особенно вызванный регургитацией на трехстворчатом клапане, может сопровождаться пульсацией венозной части крови, что сопровождается снижением SpO₂ при установке датчиков на ушную раковину. Задержка оттока крови от руки может нарушить работу оксиметра, напоминая по последствиям смещение датчика. Если значение SpO₂ ниже, чем ожидается, целесообразно сменить место стояния датчика. Однако, если пульсовая кривая выглядит приемлемо, скорее всего показания монитора достаточно точны.
- **Яркий свет** операционных ламп может снизить точность оксиметрии. Кроме того, на качество сигнала может влиять диатермия.
- **Озноб и дрожь** может затруднить «схватывание» монитором надежного сигнала.
- Пульсоксиметрия не может различать различные аномальные формы гемоглобина. **Карбоксигемоглобин** (CO-Hb — гемоглобин, связанный с угарным газом) будет располагаться между оксигенированным гемоглобином (90–100%) и десатурированным гемоглобином (10%). Наличие CO-Hb ведет к тому, что оксиметр завышает истинное значение сатурации. Метод, носящий название CO-метрия (см. ниже), является на сегодняшний день единственным доступным методом, позволяющим оценить тяжесть отравления угарным газом (современные модели пульсоксиметров могут определять концентрации CO-Hb и Met-Hb. — Прим. редактора).
- Наличие в крови **метгемоглобина** (Met-Hb), который может образоваться при передозировке прилокаина, нарушает нормальную работу оксиметра, при этом независимо от истинного значения SpO₂ будет

На показания пульсоксиметра не влияют возраст, пол, желтуха, темный цвет кожи или анемия!

- около 85% (также может образоваться при отравлении продуктами горения и нитратами. Наблюдается переход железа гемоглобина из двухвалентной формы в трехвалентную. — *Прим. редактора*).
- Введение метиленового синего (краситель) может иногда использоваться в хирургии для выделения паразитовидных желез, иссечения подмышечных лимфоузлов при вмешательствах по поводу рака молочной железы или для лечения метгемоглобинемии. Введение этого красителя вызывает кратковременное снижение SpO_2 .
 - Красители, включая лак для ногтей, могут ложно занижать значения SpO_2 (сильнее влияют лаки «необычных» цветов, например, синего или черного. — *Прим. редактора*).
 - «Запаздывание монитора». Парциальное давление кислорода в артериальной крови может весьма значительно снизиться к тому моменту, как монитор отреагирует снижением SpO_2 . Если здоровый взрослый пациент получал 100% кислород в течение нескольких минут, после чего вентиляция по каким-либо причинам прекратилась, может пройти несколько минут, прежде чем сатурация начнет снижаться. Объяснение этого факта лежит в особенностях кривой диссоциации оксигемоглобина. Кроме того, существует **задержка сигнала**, связанная с его усреднением, в связи с чем в реальности значение сатурации начинает снижаться не раньше чем через 5–20 секунд. Поэтому пульсоксиметр нередко образно называют «часовым, стоящим на краю пропасти десатурации».
 - **Безопасность больного.** Имеются сообщения об ожогах или механическом повреждении кожи при использовании пульсоксиметров. Ожоги могли быть связаны с тем, что в некоторых старых моделях датчики имели нагреватель для улучшения тканевой перфузии. Датчик должен быть правильного размера и не должен создавать избыточное давление. Стали доступны специальные датчики для использования у детей.
 - **Эффект пенумбры** (от *penumbra* — полутень. — *Прим. редактора*) еще раз подчеркивает важность правильного расположения датчика. Этот эффект вызывает ложно заниженные показатели и наблюдается, когда датчик оксиметра расположен несимметрично, что ведет к тому, что расстояния между каждым из двух светодиодов и фотодетектором становятся различными, вызывая «перегрузку» детектора одной из двух световых волн. Улучшение

положения датчика может сопровождаться резким повышением SpO_2 . Эффект пенумбры может быть также связан с наличием неоднородного кровотока через пульсирующие кожные вены. Обратите внимание, что, несмотря на наличие этого феномена, пульсовая кривая может выглядеть нормальной, хотя на ее формирование в большей мере влияет свет лишь одной длины волны.

АЛЬТЕРНАТИВЫ ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ

Прикроватная СО-оксиметрия

СО-оксиметрия является золотым стандартом и классическим методом калибровки пульсоксиметра. СО-оксиметр вычисляет фактическую концентрацию гемоглобина, дезоксигемоглобина, карбоксигемоглобина, метгемоглобина в пробе крови и за счет этого вычисляет реальное значение сатурации. СО-оксиметры значительно более точны, чем пульсоксиметры (в пределах 1%). Однако они не способны определять насыщение гемоглобина O_2 непрерывно, громоздки, дороги и требуют технического обслуживания. Также необходимы заборы артериальной крови.

Анализ газового состава крови

Этот инвазивный метод требует забора образцов артериальной крови. Он дает «полную картину», включая парциальные давления O_2 и CO_2 в артериальной крови, рН, реальную и стандартизованную концентрации бикарбоната и избытка оснований (BE). Многие газоанализаторы могут вычислять значение сатурации, но при этом важно отметить, что значение это менее точно, чем величина, регистрируемая пульсоксиметром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пульсоксиметр позволяет неинвазивно оценить насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом. Эти приборы незаменимы в операционной, блоке посленаркозного наблюдения, отделениях интенсивной терапии (в том числе для новорожденных), при транспортировке больного и дают важную дополнительную информацию в отношении клинической оценки пациента. Важно помнить, что пульсоксиметрия не позволяет напрямую судить об эффективности вентиляции пациента. Показатель говорит только о состоянии оксигенации, кроме того, гипоксия может отражаться им с некоторой задержкой. Неточность измерения может быть обусловлена воздействием внешних источников освещения, ознобом, вазоконстрикцией, шоком или присутствием аномальных форм гемоглобина.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Yu H, Liu B. Successful use of pharyngeal pulse oxymetry with the oropharyngeal airway in severely shocked patients. *Anaesthesia* 2007; **62**: 734–736.

Измерение артериального давления

Клэр Тодд*, Питер Хэмбли

* E-mail: clairetodd@doctors.org.uk

СИЛА И ДАВЛЕНИЕ

Сила заставляет объект двигаться в определенном направлении. В системе SI (*Systeme International d'Unites*, Международная система единиц) единицей силы является ньютон (Н, N). Сила величиной один ньютон при воздействии на тело массой 1 кг придает ему ускорение 1 м/с^2 .

Давление определяется как сила, действующая на единицу площади. В соответствии с системой SI, единицей давления является паскаль (Па, Pa), при этом один паскаль соответствует силе один ньютон, действующей на один квадратный метр ($\text{Па} = \text{Н} / \text{м}^2$). Один ньютон — относительно небольшая сила, а один квадратный метр — относительно большая площадь, таким образом, один паскаль это немного. В связи с такой размерностью величины, при описании естественных физических процессов часто оперируют килопаскалями (кПа, kPa).

Давление = Сила / Площадь.

При перестановке переменных мы получим другой вид уравнения:

Сила = Давление × Площадь.

Последнее уравнение показывает, что при данном значении силы давление и площадь обратно пропорциональны.

Приведем пример из повседневной практики. Если приложить постоянную и одинаковую по величине силу к шприцам различного размера, жидкость будет значительно труднее ввести при помощи большого шприца (например, 20 мл), чем шприцем малого объема (например, 2 мл). Это связано с тем, что площадь поршня 20-мл шприца значительно больше. Как уже было сказано выше, давление и

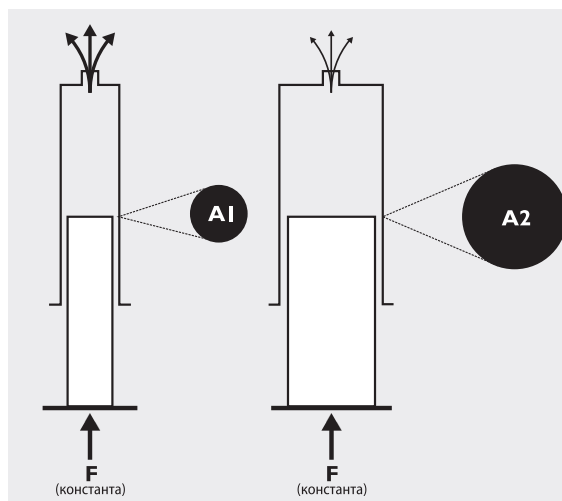


Рисунок 1. Площадь поршней шприцев и сила приложения. F — сила, A — площадь

площадь обратно пропорциональны, из чего следует, что в большем шприце (площадь которого также больше) будет создаваться меньшее давление. Это объясняет, почему такой шприц будет относительно «тугим» (рисунок 1).

Хотя основной единицей давления является паскаль, существует большое количество других единиц измерения этой величины (таблица 1).

МАНОМЕТРИЧЕСКОЕ И АБСОЛЮТНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Абсолютное давление = манометрическое давление (измеренное) + атмосферное давление

Манометр полного кислородного баллона показывает 13 700 кПа. По мере использования газа давление будет снижаться до тех пор, пока манометр не покажет 0 кПа. Однако даже по достижении этого значения баллон все еще будет содержать кислород под давлением,

Содержание

В этой статье описано физическое значение термина «давление» в приложении к анестезиологии и интенсивной терапии, а также методология измерения этой величины. Адекватное давление крови является жизненно важным условием, определяющим кровоток в органах и, соответственно, их функцию. Таким образом, измерение давления крови является ключевым компонентом мониторинга в операционной и отделении реанимации.

Claire Todd

Specialist Trainee in Anaesthesia, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust Exeter, Devon EX2 5DW, UK

Peter Hambly

Consultant Anaesthetist, Nuffield Department of Anaesthetics John Radcliffe Hospital Oxford OX3 9DU, UK

Таблица 1. Единицы измерения давления

Единица давления	В одной атмосфере	Примеры использования
кПа (kPa)	101,3	Давление в баллонах с газами
Футов на квадратный дюйм (psi, pounds per square inch)	14,69	Давление в автомобильных шинах
Сантиметров водного столба (см H ₂ O)	1033	Давление в дыхательных путях
Бар (bar)	1,013	Давление в баллонах с газами
Миллиметров ртутного столба (мм рт. ст., mm Hg)	760	Артериальное давление

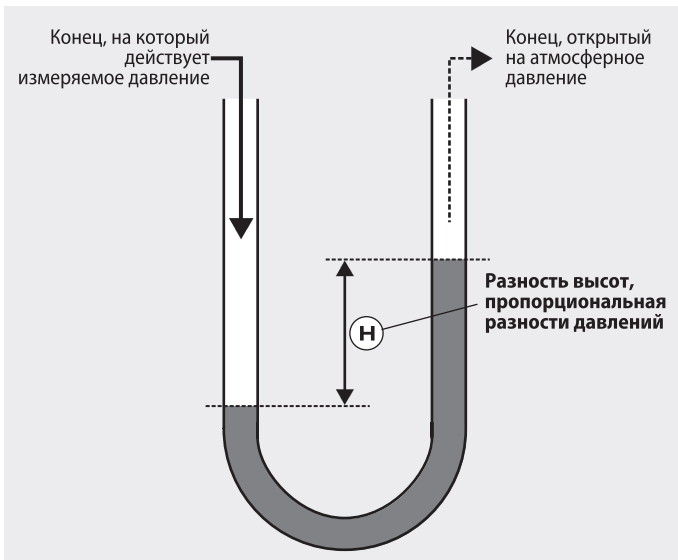


Рисунок 2. Манометр

равным атмосферному (100 кПа), если только газ не извлекали из баллона при помощи вакуума.

Таким образом, манометрическое давление характеризует на сколько измеренное давление «выше или ниже окружающего» — атмосферного давления. Большинство давлений, которые нам приходится измерять в анестезиологической практике, являются манометрическими. Примеры включают давление в газовых баллонах, дыхательных путях и кровеносных сосудах.

Используя представленное выше уравнение, мы можем рассчитать абсолютное давление в полном кислородном баллоне. Оно составит 13 800 кПа (13 700 + 100).

ИЗМЕРЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ

Для измерения давления может быть использовано множество разнообразных систем, некоторые из которых описаны ниже. Каждый из методов измерения имеет свои преимущества и недостатки.

Манометры

В простейших манометрах для измерения давления используется столб жидкости, при этом границы измерения обычно близки к атмосферному давлению. Давление оценивается количественно на основании смещения столба жидкости внутри устройства. Столб жидкости будет подниматься или опускаться, пока его вес не придет в равновесие с разностью давлений на двух концах трубки. Наиболее простым вариантом является U-образная трубка (рисунок 2), наполовину заполненная жидкостью, один конец которой обращен к атмосферному давлению, а другой — в сторону измеряемого.

Наиболее часто в манометрах используются вода и ртуть, при этом каждая из жидкостей имеет свои преимущества и недостатки. Поскольку ртуть в 13,6 раза тяжелее воды, ее удобнее использовать для измерения более высоких давлений. Давление столба жидкости равно произведению высоты столба, плотности жидкости и силы тяжести. Ширина (диаметр), форма и даже перегибы столба жидкости не оказывают никакого влияния на измеряемую величину.

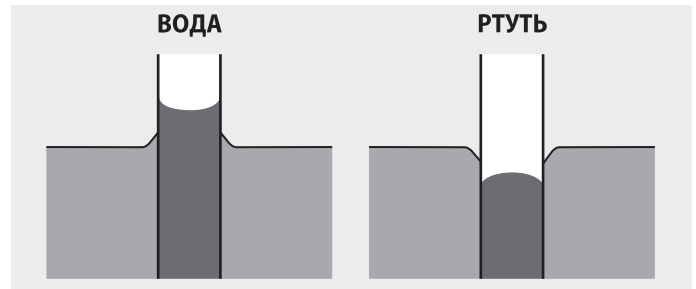


Рисунок 3. Мениски воды и ртути

Поверхностное натяжение будет определять форму мениска — верхнего края столба жидкости. Эта сила вытягивает воду вверх вдоль стенок трубки, что вызывает некоторое завышение измеренного давления (вогнутый мениск). В то же время ртуть характеризуется выгнутым мениском, при этом уровень жидкости будет слегка ниже ожидаемого (рисунок 3).

Манометр Бурдона (*Bourdon*)

Это устройство используется для измерения высоких давлений, когда большая высота столба жидкости делает использование простых жидкостных манометров непрактичным. В манометре Бурдона использована согнутая (витая) трубка, которая, стремясь распрямиться по мере повышения давления, приводит в движение стрелку, обращенную к шкале.

Манометр Бурдона является примером анероидного манометра (термин «анероид» означает в буквальном переводе — «безводный», *греч.*). Еще один тип анероидных устройств основан на использовании мехов, которые расширяются по мере повышения давления. Этот вид устройств используется при измерении небольших давлений и может быть соединен (открыт) с атмосферой, измеряя манометрическое давление, или закрыт, отображая при этом абсолютное давление.

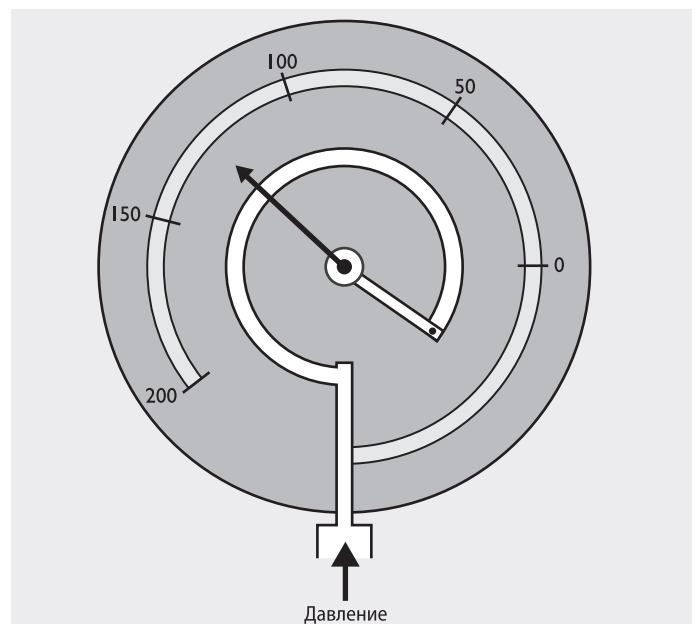


Рисунок 4. Манометр Бурдона

По мере повышения давления пружинная трубка раскручивается и двигает стрелку по калиброванной шкале. Система шестерен (не показана на рисунке) преобразует разворачивание спирали в движение стрелки в часовом направлении

Диафрагма

Еще одним типом anerоидного манометра является диафрагма. В ней используется гибкая мембрана, которая изменяет форму под воздействием давления. Степень изгиба диафрагмы пропорциональна величине приложенной силы, таким образом, при определенной калибровке можно измерить давление. Мембранные манометры обычно встречаются в системах, использующихся для прямого измерения давления крови внутри артерий.

ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Какое артериальное давление считать «нормальным»?

«Нормальное», или «приемлемое», значение артериального давления варьирует в зависимости от возраста, состояния здоровья и конкретной клинической ситуации. При рождении АД составляет 80/50 мм рт. ст. и, постепенно повышаясь по мере взросления, достигает значений близких к 120/80 мм рт. ст. у молодых взрослых людей. По мере старения АД продолжает расти. В этом отношении может быть использовано правило: ожидаемое систолическое АД = возраст (лет) + 100 мм рт. ст. Артериальное давление снижается на ранних сроках беременности и во время сна.

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Приблизительная оценка (оборудование недоступно)

Без определенного оборудования количественно оценить АД невозможно. Вместе с тем даже в отсутствие какого-либо оснащения можно грубо, приблизительно, но оценить состояние кровообращения. Обычно, если вы можете чувствовать пульс на лучевой артерии пациента, АД составляет по меньшей мере 80 мм рт. ст. Дополнительные характеристики пульсации (например, нитевидный пульс) дают дополнительную информацию. В большинстве случаев шока кисти и ступни больного холодные — наиболее важным исключением из этого правила будут пациенты с шоком, развившимся на фоне тяжелого сепсиса.

Время капиллярного заполнения — еще один простой тест, позволяющий оценить адекватность кровообращения.

Для этого необходимо довольно сильно надавить на ноготь пальца руки пациента в течение 3 секунд, так чтобы кровь отлила от ногтевого ложа. После этого необходимо убрать свой большой палец с ногтя пациента и обратить внимание, спустя какой промежуток времени цвет ногтя восстановится.

При времени заполнения более 2 секунд можно, как правило, говорить о неадекватном кровообращении. Этот тест особенно полезен в диагностике

шока и отслеживании ответа на инфузионную терапию у детей, при этом наиболее часто надавливание производят на кожу в области грудной клетки.

Ручное неинвазивное измерение давления

Это метод требует, по крайней мере, наличия надуваемой манжетки, соединенной с манометром (сфигмоманометр). Манжетка оборачивается вокруг плеча больного (должно находиться на уровне сердца) и надувается до значения давления, превышающего ожидаемое АД. После этого манжетка медленно сдувается. При использовании стетоскопа он устанавливается над плечевой артерией. По достижении давлением внутри манжетки уровня систолического АД слышен четкий звук, удары которого соответствуют сердцебиениям. По мере дальнейшего сброса давления в манжете звук в стетоскопе сначала затихает, но затем — перед тем как полностью затихнуть — на какое-то мгновение становится громче. Значение давления, по достижении которого отмечается полное исчезновение звука, соответствует диастолическому давлению. Если у вас нет стетоскопа, систолическое АД может быть оценено путем пальпации пульса на плечевой артерии. Давление в манжете, при котором появляется ощутимая пульсация, соответствует систолическому АД.

Тоны пульсации, описанные выше, носят название «**тоны Короткова**» и состоят из пяти фаз:

- I. Начальный «ударяющий» тон (давление в манжете = систолическое АД).
- II. Увеличение интенсивности звука.
- III. Достижение максимальной интенсивности звука.
- IV. Приглушение звука.
- V. Исчезновение звука (диастолическое давление).

В большинстве случаев причиной неверных измерений является неправильный подбор размера манжеты. При использовании узкой манжеты на плече большой окружности значения АД будут ложно завышены, и наоборот, если манжета широкая, а плечо относительно тонкое, может наблюдаться занижение измеренных значений. По рекомендации ВОЗ у взрослых людей должна использоваться манжета шириной 14 см. Для младенцев и детей доступны соответствующие манжеты меньшего размера. В некоторых случаях значение АД, измеренное на одной руке, может отличаться от давления на другой. Обычно это явление не имеет особого клинического значения, но может указывать на поражение аорты, особенно расслоение ее стенки или коарктацию.

Манжетка соответствующего размера может быть также надета в области икры, при этом давление определяется при помощи пальпации заднеберцовой артерии. Такой прием может оказаться полезным при хирургических вмешательствах, во время которых руки пациента оказываются недоступными для анестезиолога, например, при операциях на плечевой кости и т. п.

Осциллометрия

Осциллометр фон Реклингхаузена представляет собой устройство, которое позволяет измерить как систолическое, так и диастолическое АД без стетоскопа. Он



Рисунок 5. Простейший сфигмоманометр с манжетой для неинвазивного измерения АД

состоит из двух насаивающихся манжеток, одна из которых большего, а другая — меньшего размера. Манжета большего размера выполняет функции основной манжеты сфигмоманометра. Роль малой манжеты состоит в усилении пульсаций, которые появляются, когда большая манжета сдувается, благодаря чему вместо тонов Короткова регистрируются колебания давления (осцилляции), которые нередко видны и на обычном манометре в виде колебания стрелки. Специальный рычаг переключает манометр с большей манжетки на меньшую.

Использование осциллометра

- Оберните манжетку вокруг плеча и надуйте ее.
- Настройте выпускной клапан так, чтобы давление снижалось медленно.
- Потяните контрольный рычажок на себя. Будут наблюдаться легкие подергивания измерительной иглы, соответствующие пульсу.
- По достижении систолического давления игла внезапно начинает подрагивать сильнее, при этом необходимо при помощи рычага прекратить стравливание воздуха, и игла остановится на значении, соответствующем систолическому АД.
- Вновь потяните рычаг. По мере снижения давления игла усиливает свои колебания.
- Если рычаг отпустить на пике амплитуды колебания иглы, будет зафиксировано значение среднего АД.
- Если рычаг отпустить, когда амплитуда колебаний иглы внезапно уменьшается, на шкале будет отражено значение диастолического АД.

Автоматическое неинвазивное измерение АД

Выпускается ряд автоматических устройств для измерения АД, действие которых основано на принципе осциллометрии (например, «*Dinamap*», Critikon). Эти мониторы требуют наличия сетевого электропитания.

Использование автоматических сфигмоманометров

- Манжета надевается на плечо пациента, после чего монитор надувает ее до значения, который, как ожидается, превышает систолическое АД пациента.
- Манжета постепенно сдувается; сенсор монитора отмечает малейшие осцилляции (колебания) давления в манжете, вызванные пульсацией крови.
- Систолическое АД регистрируется в момент начала пульсации, среднее АД — когда осцилляции достигают наибольшей амплитуды, диастолическое АД — в момент исчезновения осцилляций.
- Измерения довольно точны. Эти устройства позволяют сэкономить время и силы для других задач.

- Существует несколько причин ошибок измерения:
 - Эти устройства склонны завышать АД при низких его значениях и занижать АД при очень высоких его значениях.
 - Манжета должна быть соответствующего размера.
 - Во время измерения пациент должен находиться в покое.
 - Измерение сильно зависит от постоянного наполнения пульса, в связи с чем показания могут быть неточными на фоне нарушений ритма сердца (особенно при мерцательной аритмии).
 - Иногда монитор АД многократно наполняет и спускает манжету, как бы «охотясь» за давлением, и при этом не может отобразить его значение. Если при этом определяется пульс, а манжета продолжает надуваться и сдуваться, АД можно оценить при помощи пальпации пульса и наблюдения за фактическим давлением в манжете, которое обычно также указывается на экране монитора (обычно более мелко, чем значение измеренного АД).

Инвазивное измерение АД

Этот метод измерения требует наличия прямого доступа к просвету крупного артериального ствола, например, при помощи канюли. Обычно выполняется катетеризация лучевой или бедренной артерии, реже артерии тыла стопы или плечевой артерии. Канюля должна быть соединена со стерильной системой, заполненной жидкостью, которая в свою очередь передает сигнал через трансдюсер на электронный монитор. Преимуществом системы является возможность непрерывного (с каждым ударом сердца), измерения АД, при этом на экране монитора может быть отображена кривая давления.

Пациенты с инвазивным мониторингом АД нуждаются в постоянном наблюдении, что связано с риском тяжелого кровотечения в случае отсоединения системы измерения. Обычно инвазивное измерение АД производится у пациентов отделений интенсивной терапии или во время обширных хирургических вмешательств, в ситуациях, когда возможны резкие изменения АД. Базовые научные принципы, лежащие в основе этой методики измерения АД, рассмотрены в главе «*Биологические сигналы и их измерение*» (с. 193). Методика инвазивного измерения артериального давления уже обсуждалась в деталях на страницах журнала *Update in Anaesthesia* (русское издание № 14, с. 50).

Биологические сигналы и их измерение

Зоя Браун*, Бен Гупта

* E-mail: zoebrown@doctors.org.uk

ВВЕДЕНИЕ

Биологические сигналы представляют собой электрические или электромагнитные импульсы, возникающие в процессе биологической активности в организме человека. Они могут быть зарегистрированы напрямую с использованием электродов, например при электрокардиографии (ЭКГ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ), или могут быть преобразованы при помощи системы, включающей трансдюсер, например, при инвазивном мониторинге артериального давления. Сигналы подвергаются усилению, преобразованию, обработке, а затем, как правило, анализируются при помощи компьютера. В результате биологический сигнал преобразуется в форму, удобную для интерпретации.

СИСТЕМЫ, ИЗМЕРЯЮЩИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ

Электроды

Электрод представляет собой твердый кондуктор, через который электрический ток входит в среду (например, человеческое тело) или покидает ее. Как правило, электроды находятся в прямом контакте с тканями. При изготовлении кожных электродов их активную часть чаще всего покрывают серебром и тонким слоем хлорида серебра. Контакт электродов с кожей обеспечивают при помощи хлоридного геля, которым пропитана пористая прокладка.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ (ЭКГ)

Электрокардиография отражает электрофизиологическую активность миокарда. Сила (амплитуда) сигнала зависит от напряжения тока в цепи кожных электродов. Электрический

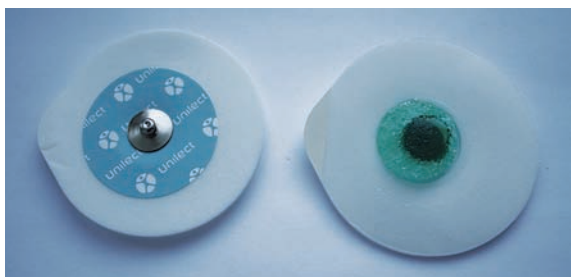


Рисунок 1. Кожные электроды (Ag–AgCl)

потенциал кардиомиоцитов составляет около 90 мВ, но к моменту достижения поверхности кожи он снижается до 1–2 мВ. Кроме того, в снижение вольтажа вносит свой вклад импеданс кожных электродов.

Импеданс

Импеданс — это сопротивление переменному току. Сами по себе электроды обладают небольшим значением импеданса, что обусловлено их электрохимическими свойствами. Импеданс на границе контакта кожа–электрод связан с несовершенным механическим контактом между кожей и электродом. Если импеданс высокий, сигнал искажают помехи, источником которых нередко становятся сеть электроснабжения или сокращения скелетной мускулатуры, сопровождающиеся электрической активностью. Для снижения сопротивления кожи и улучшения качества сигнала необходимо помещать электроды на выбритую, чистую и сухую кожу.

Синусовые волны

В действительности, сигнал ЭКГ представляет собой сложную волну, состоящую из множества различных синусовых волн, наложенных друг на друга (рисунок 2). Синусовая волна количественно характеризует параметр, который ритмично изменяется с течением времени. Примером может служить переменность вольтажа переменного тока во времени. Для разложения сложных биологических волн на отдельные составляющие синусоидальные

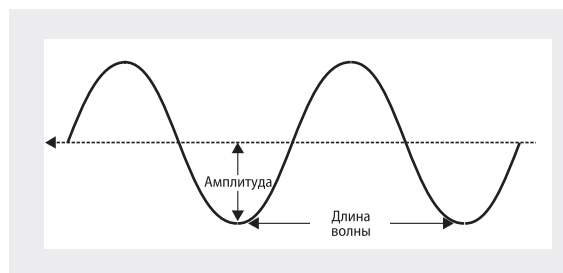


Рисунок 2. Типичная синусовая волна

Частота волны — количество циклов или полных синусоидальных волн за секунду, она обратно пропорциональна длине волны. Стандартная единица измерения частоты — герц (Гц)

Содержание

Биологические сигналы отражают электрические и магнитные импульсы, возникающие в организме человека. Они распознаются при помощи электродов или трансдюсеров. Сложные волны воспроизводятся с использованием анализа Фурье. Трансдюсеры преобразуют энергию сигнала из одного вида в другой и могут быть использованы для измерения артериального давления.

Zoe Brown
Specialist Trainee,
Derriford Hospital
Plymouth
Devon PL6 8DH, UK

Ben Gupta
Anaesthetic Registrar,
Sir Charles Gairdner
Hospital
Perth, Western Australia

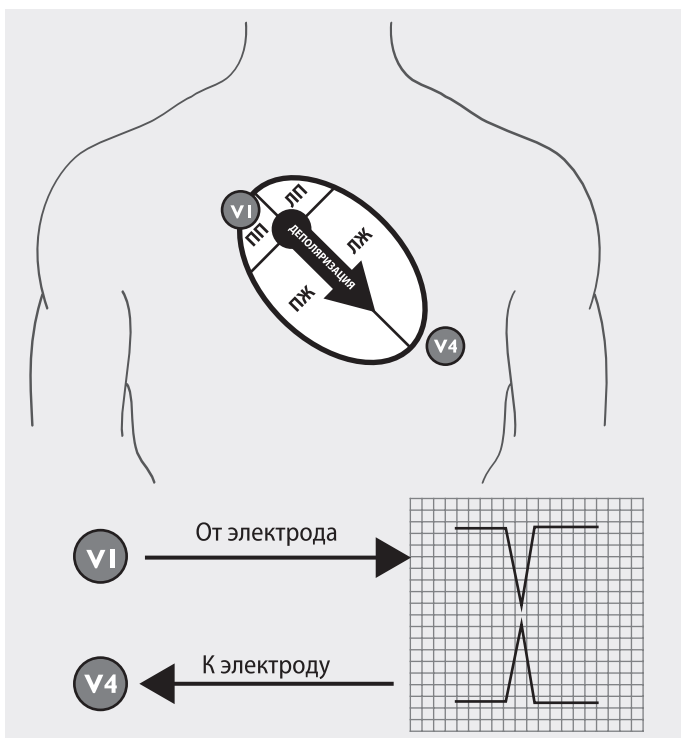


Рисунок 3. Запись электрокардиограммы

Диаграмма показывает, как положение электрода определяет полярность отклонения ЭКГ-сигнала во время деполяризации миокарда. Здесь волна деполяризации распространяется от AV-узла через межжелудочковую перегородку к верхушке сердца. Электрод V1 располагается над четвертым межреберным промежутком справа, электрод V4 — над верхушкой сердца.

волны используется анализ Фурье (*Fourier*). Самая медленная (низкочастотная) составляющая синусовая волна определяет *фундаментальную частоту* сигнала. Составные синусовые волны, частота которых в *n* раз превышает фундаментальную частоту, носят название *гармоники*.

Диапазон частот и усиление

В силу того, что амплитуда (или «сила») биологических сигналов очень мала, для их интерпретации требуется усиление сигнала. Усилением называется процесс увеличения амплитуды сигнала в той степени, чтобы его можно было использовать. В процессе усиления диапазон частот (*ширина полосы пропускания*) должен быть достаточно широким, поскольку для того, чтобы усиленный сигнал точно воспроизводил оригинальный,

необходимо усиление достаточного числа отдельных *гармоник*. Для точного воспроизведения начальной волны полоса пропускания усилителя должна покрывать фундаментальную частоту и восемь (как правило) ближайших гармоник.

Диапазон частот усиления ЭКГ-сигнала составляет 0,5–80 Гц. Применение диапазона более низких частот создаст помехи от движений и дыхания, тогда как в диапазоне более высоких частот сигнал будет искажаться на фоне мышечной активности и близлежащего оборудования. Для визуальной оценки ЭКГ (мониторинг в операционной) верхняя граница полосы пропускания может быть понижена до 40 Гц, что позволяет уменьшить помехи от бытовой сети, однако для анализа сегмента ST диапазон частот необходимо расширить (запись ЭКГ).

ЭКГ-изображение

Сигнал ЭКГ обычно проецируется на экран при помощи осциллографа (аналоговый сигнал) со скоростью регистрации 25 мм/сек или формирует цифровое изображение с той же скоростью отображения. Деполяризация, при которой ток направлен к электроду, вызывает положительное отклонение сигнала, если ток направлен от электрода — отклонение сигнала будет отрицательным (рисунок 3). Амплитуда отклонения пропорциональна объему сердечной мышцы, прилежащей к электроду.

Как правило, для диагностических целей применяется десять электродов: по одному устанавливается на каждую из конечностей (отведения от конечностей) и шесть — на переднюю грудную стенку (грудные отведения). Такое расположение электродов дает 12 различных сигналов (двенадцатиканальная ЭКГ).

Усиленные монополярные и грудные электроды используют референтный электрод, образующийся при соединении всех трех усиленных монополярных отведений.

Во время анестезии обычно используют только три стандартных отведения, причем II отведение используется наиболее часто, так как оно является оптимальным для выявления аритмий. Прочие конфигурации электродов включают «CM5», которая оптимальна для распознавания ишемии левого желудочка. Электрод правой руки (красный) располагается на рукоятке грудины,

Таблица 1. Стандартные положения электродов. Грудные электроды устанавливаются, как указано. Стандартные и усиленные униполярные отведения являются производными сигнала от четырех электродов, установленных на конечностях

Отведения	Сокращение	Расположение
Стандартные отведения	I	Правая рука — левая рука
	II	Левая нога — правая рука
	III	Левая нога — левая рука
Усиленные униполярные отведения от конечностей	aVR	Правая рука
	aVL	Левая рука
	aVF	Левая нога
Униполярные грудные отведения	V ₁	Парастеральная линия справа, 4-й межреберный промежуток
	V ₂	Парастеральная линия слева, 4-й межреберный промежуток
	V ₃	На линии между V ₂ и V ₄
	V ₄	На верхушке сердца
	V ₅	На уровне V ₄ по передней подмышечной линии
	V ₆	На уровне V ₄ по средней подмышечной линии

с левой руки (желтый) — в позицию электрода V₅, и третий электрод (зеленый) располагается на левом плече.

ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

Электромиография (ЭМГ) используется для измерения спонтанных или вызванных потенциалов скелетных мышц. Для этого могут использоваться игольчатые (устанавливаются в толщу мышцы) или поверхностные электроды. Для получения спонтанного потенциала пациент должен выполнить движение, или же потенциал может быть вызван стимуляцией нерва, идущего к данной мышце. Измеренные потенциалы варьируют от менее 0,05 до 20–30 мВ. Диапазон частот усиленного сигнала намного шире, чем для ЭКГ, и составляет 0–4 кГц.

В клинике ЭМГ может использоваться для мониторинга эффекта препаратов, вызывающих нейромышечный блок. Для воздействия супрамаксимальным током на нерв с целью вызова деполяризации используется нейростимулятор. Мышечный ответ обычно оценивается визуально, однако может быть более точно определен и измерен электрически при помощи ЭМГ. Этот метод часто используется для исследования скорости нервного проведения в диагностике мио- и нейропатий, которые могут развиваться у пациентов отделений интенсивной терапии.

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

Электроэнцефалография (ЭЭГ) позволяет оценить электрическую активность мозга, используя кожные электроды. При мониторинге активности мозга для диагностических целей обычно используют 21 электрод, которые располагаются согласно международной «системе 10–20». Этот метод определяет сумму постсинаптических потенциалов пирамидальных клеток коры головного мозга в ответ на ритмичные разряды таламической системы.

Частота волн ЭЭГ варьирует вплоть до 40 Гц. Амплитуда волн составляет от 1 до 100 мкВ. В зависимости от частоты волны ЭЭГ классифицируются следующим образом:

- Альфа (α) 8–13 Гц
- Бета (β) 13–40 Гц
- Тета (θ) 4–7 Гц
- Дельта (δ) < 4 Гц

Все частотные диапазоны могут быть нормальными в одной ситуации и патологическими — при другой. Например, альфа-ритм наблюдается во время отдыха при закрытых глазах, особенно над теменно-затылочной областью (рисунок 4), но также определяется при коме и свидетельствует о деактивации коры. Дельта волны

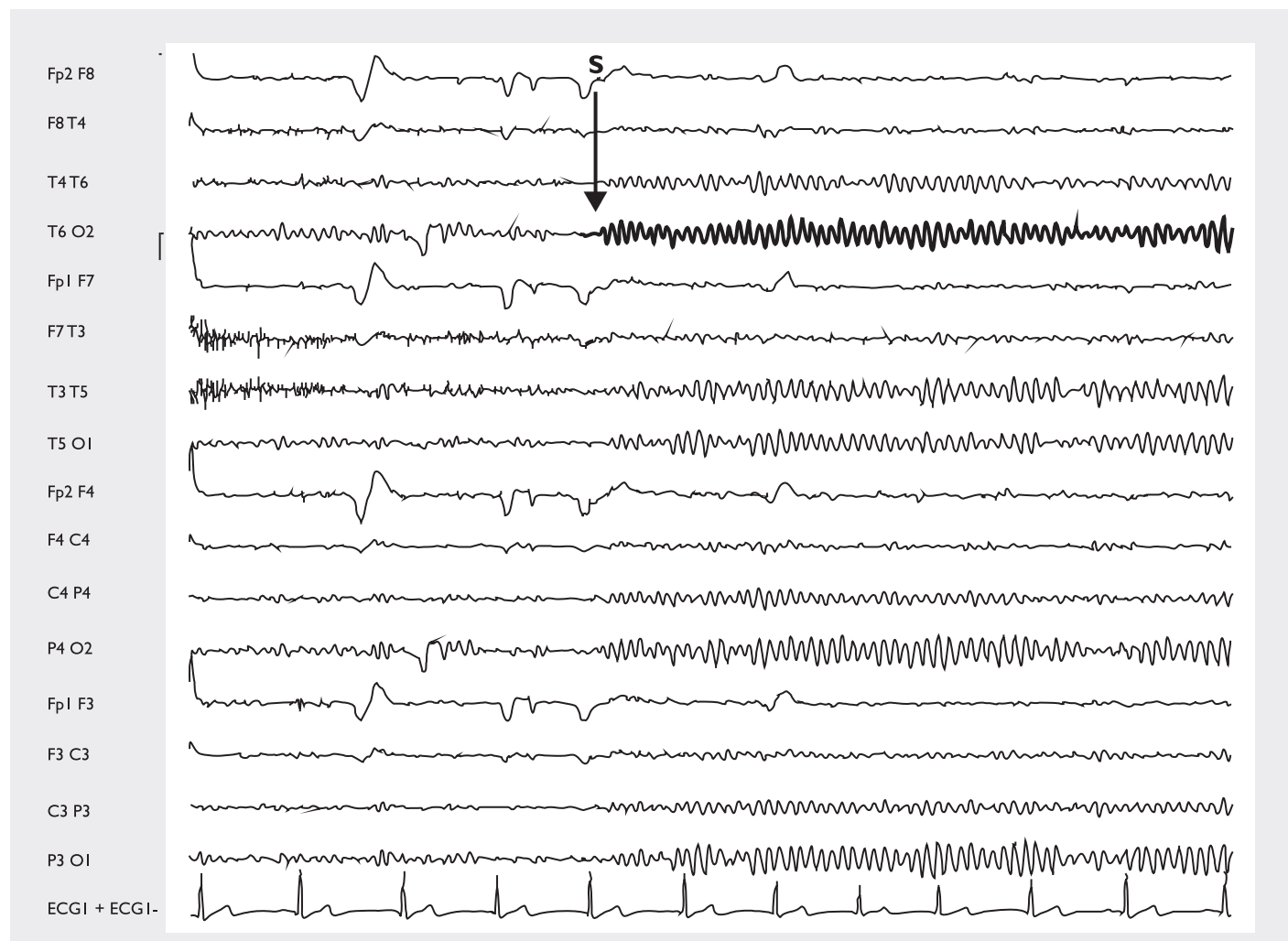


Рисунок 4. Нормальная ЭЭГ. Стрелка — пациент закрыл глаза, далее наблюдается альфа-ритм (жирным)



Рисунок 5. Положение электродов при мониторинге биспектрального индекса (BIS)

могут быть признаком внутричерепного повреждения, но наблюдаются в норме у младенцев.

Электроэнцефалография используется в клинической практике для различных целей. В ОИТ ЭЭГ применяется для диагностики судорожной активности, особенно когда клиническая картина неясна (например, при «бессудорожном эпилептическом статусе»). На ЭЭГ влияют препараты, используемые для анестезии. При углублении анестезии частота ЭЭГ-волн снижается дозозависимо, а при введении очень высоких доз становится очень низкой. В этом случае кроме снижения амплитуды волн периодически наблюдаются всплески ЭЭГ-активности более высокой частоты и амплитуды. При лечении в ОИТ пациентов с устойчивой внутричерепной гипертензией подавление всплесков считается желательным результатом, свидетельствующим о минимизации метаболической активности головного мозга. Применение меньших доз может вызвать повышение ЭЭГ-активности с преобладанием бета-ритма.

При анестезии в клинических условиях ЭЭГ-картина может быть более сложной, что связано с наличием ряда фоновых факторов, изменяющих активность головного мозга, например гипоксия или гиперкапния. Кроме того, разные анестезиологические препараты по-разному влияют на ЭЭГ-активность.

МОНИТОРИНГ БИСПЕКТРАЛЬНОГО ИНДЕКСА (BIS)

Проведение развернутого ЭЭГ-мониторинга в операционной является непрактичным. В этой ситуации мониторинг биспектрального индекса (BIS) превосходит другие методы мониторинга глубины анестезии. После модификации ЭЭГ-сигнала специальный алгоритм позволяет получить интегральное значение BIS, отражающее глубину сознания и варьирующее от 0 (очень глубокая анестезия) до 100 (ясное сознание). Мониторинг BIS опробован на здоровых добровольцах и пациентах различного профиля, тем не менее, золотого стандарта для оценки его эффективности не существует. При проведении BIS-мониторинга необходима пара электродов, которые устанавливаются в лобной области (рисунок 5).

Таблица 2. Предложенная интерпретация значений BIS

Значение	Интерпретация
100–85	Ясное сознание, способность воспроизводить воспоминания
85–60	Седация, можно разбудить пациента при помощи легкой стимуляции
60–40	Хирургическая стадия анестезии, низкая вероятность сохранения воспоминаний
40–0	Подавление всплесков электрической активности
0	Отсутствие электрической активности коры (электрическая тишина)

В алгоритме BIS-мониторинга используется спектральный анализ мощности и анализ во временной области. Также оценивается отношение индивидуальных частотных компонентов друг к другу (фазовое сопряжение). Анализ во временной области был разработан как часть мониторинга «функции головного мозга» в 1950-х годах для измерения амплитуды и частоты сигналов головного мозга во времени. Спектральный анализ мощности использует анализ частотных характеристик, где амплитуды волн измеряются и принимаются в качестве показателя «мощности» каждой из частот ЭЭГ. Мощность графически изображается по отношению к частоте, а каждая частота рассматривается индивидуально.

Считается, что BIS не зависит от типа применяемых гипнотических препаратов и коррелирует с клинической оценкой сознания. Один из существенных недостатков BIS заключается в том, что эффекты опиоидов, кетамина и закиси азота на сознание не отражаются на BIS. Полагают, что вероятность восстановления в памяти интраоперационных событий после вмешательства низка, если во время операции BIS ниже 60. Исследования показали, что интраоперационный мониторинг BIS снижает риск сохранения воспоминаний об операции (так же как использование ингаляционных анестетиков в дозе 0,7–1,3 МАК в сочетании с закисью азота).

СИСТЕМЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ТРАНСДЮСЕР

Трансдюсеры предназначены для преобразования одного вида энергии в другой. В медицине трансдюсеры преобразуют физиологические сигналы в электрические, после чего информация интерпретируется.

ИНВАЗИВНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Компоненты и принципы инвазивного мониторинга давления

Внутриартериальная система мониторинга состоит из трех основных частей (рисунок 6):

1. Измеряющее устройство.
2. Трансдюсер.
3. Монитор.

Измеряющее устройство

Измеряющее устройство состоит из артериальной канюли (20 G для взрослых и 22 G для детей), соединенной с трубкой (линией), заполненной физиологическим раствором, который передает давление крови на трансдюсер. Артериальная линия также соединяется с промывочной системой, состоящей из контейнера с

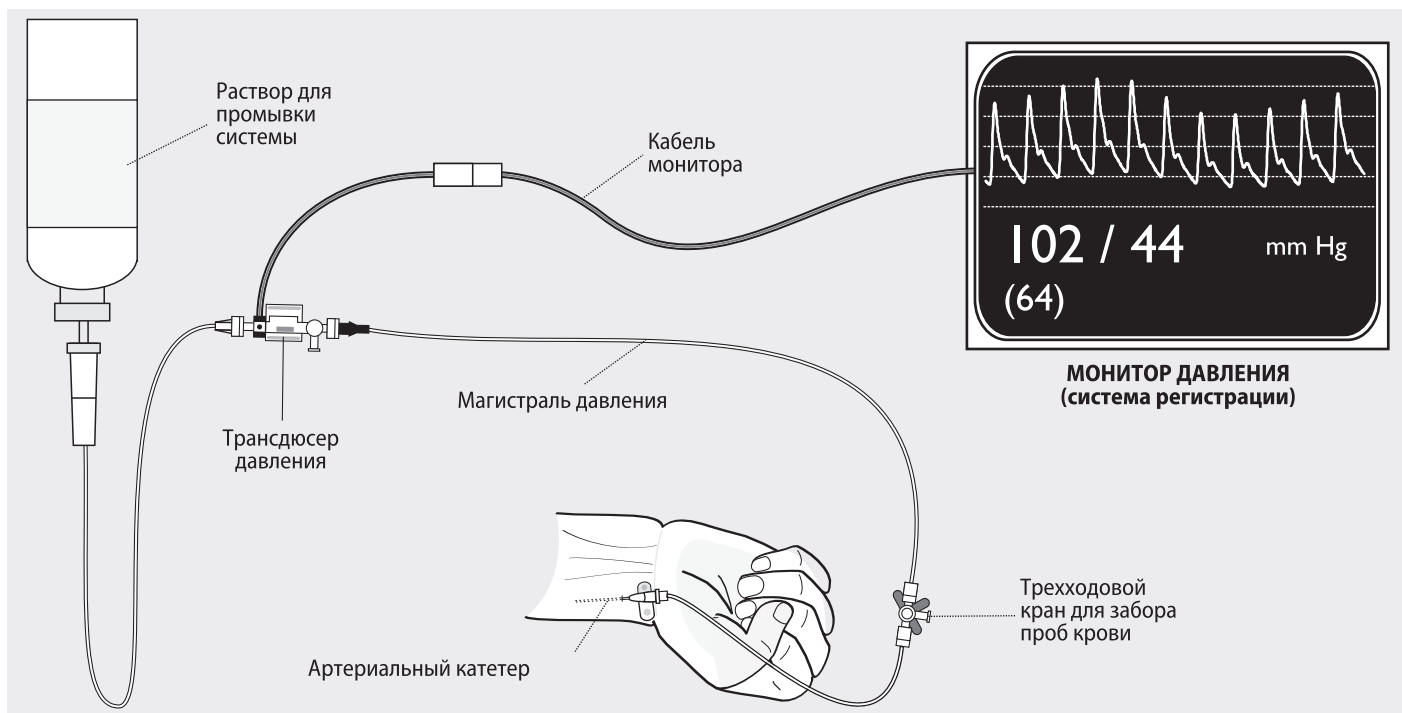


Рисунок 6. Компоненты системы инвазивного мониторинга артериального давления

500 мл физиологического раствора, поступающего под давлением 300 мм рт. ст. через промывочное устройство. Ранее было принято добавлять к раствору для промывки гепарин (около 1 ЕД/мл), однако в настоящее время такая практика часто считается нецелесообразной. Промывочная система обеспечивает медленный, но постоянный поток раствора в систему со скоростью примерно 4–5 мл в час. Быстрая промывка может быть осуществлена вручную, для этого необходимо открыть промывочный клапан. Кроме того, к системе обычно присоединяют трехходовой краник, который позволяет брать артериальную кровь на анализ и при необходимости удалять воздух из системы. Трехходовой краник должен быть четко промаркирован как артериальный во избежание случайного введения препаратов. У маленьких детей меньший объем промывочного раствора вводится при помощи инфузомата, что предотвращает избыточную инфузию раствора при повторных промываниях артериальной канюли.

Трансдюсер

Трансдюсером считается любое устройство, превращающее одну форму энергии в другую. Например, гортань является физиологическим трансдюсером (механическая энергия потока воздуха превращается в звуковую энергию). Обычно в результате работы трансдюсера образуется электрическая энергия (сигнал). При инвазивном мониторинге АД трансдюсер состоит из гибкой диафрагмы, к которой подводится электрический ток (рисунок 7). При давлении на диафрагму она растягивается и ее электрическое сопротивление меняется, что изменяет параметры электрического тока в системе. Современные трансдюсеры определяют разницу давлений, поэтому перед применением они требуют калибровки по отношению к значению атмосферного давления (обнуление).

Монитор

Анестезиологу не нужно глубокое понимание внутренней работы мониторинга. Современные мониторы усиливают входящий сигнал, *фильтруют «шум»* сигнала (устраняют нежелательные фоновые волны) и выводят изображение волны артериального давления на экран в режиме реального времени.

Монитор также отображает значения систолического, диастолического и среднего давления в артерии. Большинство мониторов включают различные функции, повышающие безопасность пациента, такие как тревожная сигнализация при высоком или низком среднем АД, а также тахи- или брадикардии.

Точность инвазивного мониторинга АД

На точность инвазивного мониторинга давления оказывают влияние следующие физические феномены: *осцилляция, собственная частота, демпфирование и резонанс системы.*

Осцилляция

Качающийся маятник является примером системы, которая осциллирует (или совершает колебания). Когда маятник толкают (энергия приложена к системе), он отклоняется от положения равновесия, после чего возвращается к нему. Равновесным состоянием для маятника является самая низкая точка дуги его траектории, что объясняется гравитацией.

Однако маятник обычно не просто возвращается в равновесное состояние, но стремится сместиться в противоположную сторону от первого отклонения. Данный цикл продолжается, пока энергия, приложенная к системе, не будет растратчена. Тенденция системы отклониться в сторону от начальной точки называется тенденцией к *осцилляции*.

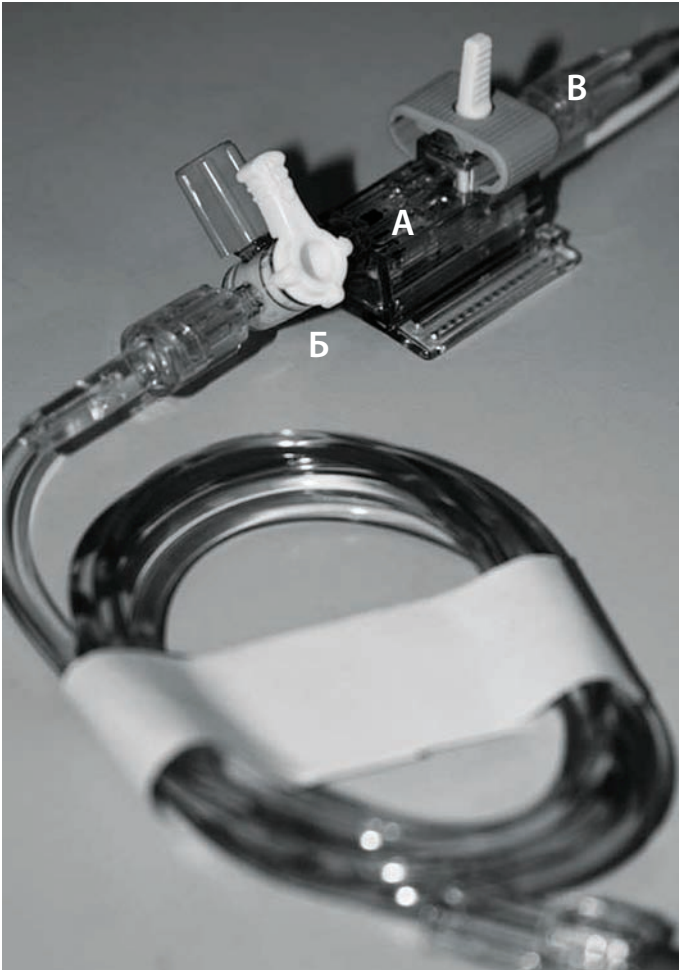


Рисунок 7. Трансдюсер (А) системы для инвазивного мониторинга АД с трехходовым краником для обнуления по атмосферному давлению (Б) и система для промывки артериальной линии (В)

Демпфирование

Представьте два одинаковых маятника. Шарнир одного из них недавно был хорошо смазан, а у другого — сильно заржавел. Если к обоим маятникам применить одинаковую силу, смазанный маятник будет свободно отклоняться от равновесного состояния, в то время как заржавевший будет едва двигаться. Это происходит вследствие того, что большое количество энергии, приложенное ко второму маятнику, затрачивается на преодоление силы трения заржавевших деталей, то есть происходит гашение колебаний (демпфирование). У заржавевшего маятника уменьшается амплитуда и укорачивается период колебаний. Степень свободы колебаний системы после приложения к ней энергии зависит от *демпфирования* в системе.

В «высокодемпфированной» системе колебания гасятся, и наоборот, системы, отличающиеся низкими демпфирующими свойствами, могут колебаться с большой амплитудой. Демпфирующие свойства системы могут быть описаны при помощи *коэффициента демпфирования (D)*, который обычно варьирует от 0 до 1 (может превышать 1). Системы с коэффициентом демпфирования выше единицы являются избыточно демпфированными, т. е. колебания настолько затруднены, что необходимо длительное время для начального сдвига и

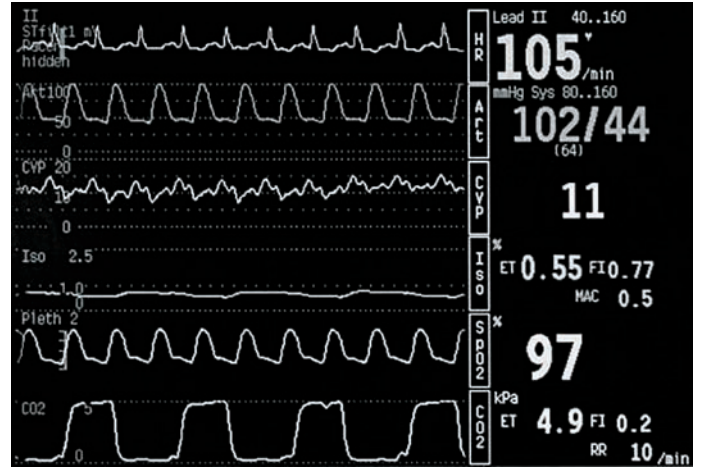


Рисунок 8. Прикроватный монитор: инвазивный мониторинг артериального давления

Графическое изображение параметров обычно имеет цветовой код (красный для кривой артериального давления), монитор показывает систолическое / диастолическое АД и среднее артериальное АД (ниже в скобках)

возвращения системы в равновесное положение, при этом обычного колебания не происходит. При D значительно меньше 1 (ближе к 0) система обладает недостаточными демпфирующими свойствами, она свободно колеблется, быстро смещаясь от равновесного положения и обратно, и далее отклоняется в сторону, противоположную от первоначального отклонения, колеблясь вокруг равновесного состояния (маятник с низкой силой трения). При D , равном единице, система обладает так называемым *критическим демпфированием*.

В системах измерений физиологических параметров осцилляции нежелательны. Данные системы требуют точного измерения максимальной амплитуды (например, систолическое АД при артериальной пульсации). Необходим быстрый ответ и быстрое возвращение в начальную точку для готовности к следующему измерению. Идеальный уровень демпфирования, используемый в измерительных системах, является компромиссом

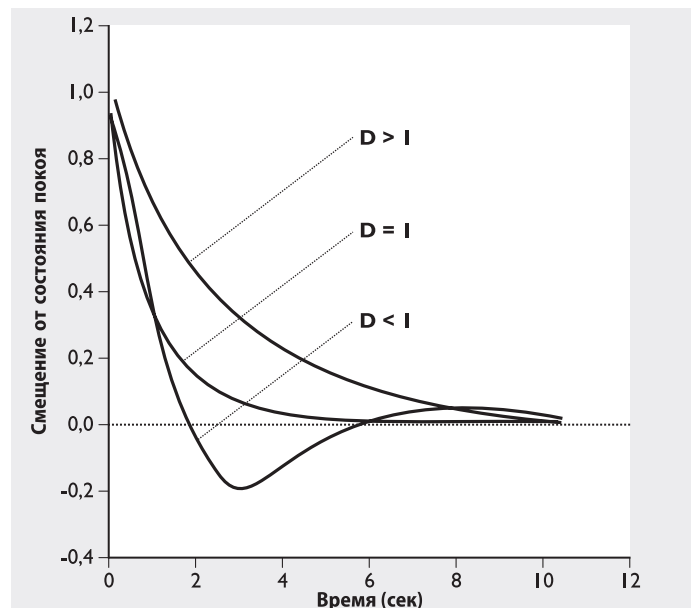


Рисунок 9. График, изображающий влияние демпфирования на осцилляторные свойства системы

между значением, при котором достигается быстрый ответ системы без избыточного отклонения (D около 1), и значением, обеспечивающим точное отражение максимальной амплитуды (D , близкое к нулю). В случае с инвазивным мониторингом АД можно легко увидеть эти различия при использовании системы измерения с высоким комплайнсом (податливые катетеры и трубки), т. е. с D , близким к нулю, и очень жесткими и неподатливыми устройствами с D , близким к 1. Значение D , используемое для систем инвазивного мониторинга АД в физиологических пределах, составляет 0,6–0,7 (*оптимальное демпфирование*, см. рисунок 9).

Собственная частота и резонанс

Маятник с определенной длиной и массой всегда колеблется с одной и той же частотой вне зависимости от начального отклонения при запуске маятника. Другими словами, если лишь слегка толкнуть маятник или сильно отклонить его от начального положения, он совершит одинаковое число колебаний за единицу времени (хотя амплитуда колебаний будет различаться). Именно поэтому маятники используются для измерения времени. Любая система, подобная этой, обладает определенной частотой, с которой она «естественно» колеблется. Данная частота называется *собственной частотой*.

Если энергия, приложенная к системе, изменяется с частотой, равной (или близкой) ее собственной частоте, наблюдается феномен резонанса, и амплитуда колебаний системы значительно увеличивается. При инвазивном мониторинге АД резонанс может привести к

завышению систолического АД. Кривая артериального давления представляет собой сложную (составную) синусоидальную кривую, состоящую из множества отдельных синусовых волн, в связи с чем важно, чтобы собственная частота измеряющего оборудования (катетер, система, заполненная физиологическим раствором, и т. д.) не совпала с любой из частот, составляющих артериальную волну. Это достигается путем намеренного повышения собственной частоты системы по сравнению с любой из составляющих частот АД.

Ниже представлены характеристики измерительного оборудования, которые обеспечивают повышение собственной частоты системы:

- артериальный катетер должен быть коротким и как можно более узким (большой номер калибра, G);
- столб физиологического раствора должен быть как можно короче;
- следует использовать катетер и трубки с неподатливыми стенками;
- диафрагма трансдюсера должна обладать максимальной ригидностью.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Magee P, Tooley M. The physics, clinical measurement, and equipment of anaesthetic practice. Oxford Medical Publications.
2. Davis P, Kenny G. Basic physics and measurement in anaesthesia. Butterworth Heinemann.
3. Whyte S, Booker P. Monitoring depth of anaesthesia by EEG. *British Journal of Anaesthesia, CEPD Journal*; 2003:106–110.

Анализ респираторных газов

Грант МакФэйден

E-mail: Bruce.McCormick@rdeft.nhs.uk

АНАЛИЗАТОРЫ КОНЦЕНТРАЦИИ КИСЛОРОДА

Измерение концентрации кислорода в смеси газов, поступающей к пациенту во время анестезии, является важной составляющей мониторинга. Существуют три основных технологии для измерения концентрации вдыхаемого кислорода (FiO_2): гальванический, полярографический и парамагнитный методы. На сегодняшний день в анестезиологии наиболее часто используется парамагнитный метод, вместе с тем в отдельных аппаратах можно обнаружить гальванические элементы и полярографические электроды. Эти анализаторы позволяют измерять парциальное давление кислорода в газе, однако его концентрация выражается в процентах. Очень важно проводить регулярную калибровку анализаторов.

Парамагнитные кислородные анализаторы

Кислород обладает свойством парамагнетизма, означающим, что он слабо притягивается магнитным полем. Это происходит благодаря наличию у элемента двух электронов на непарных орбитах. Большинство газов, используемых в анестезиологии, отталкиваются магнитным полем (диамагнетизм).

Порция газа, взятая из дыхательного контура, доставляется в анализатор по трубке, которая должна быть расположена как можно ближе к легким пациента. Ранние модели парамагнитных анализаторов использовали принцип, представленный на рисунке 1.

Более новые модели анализаторов имеют две камеры, разделенные чувствительным трансдюсером давления. Анализируемый газ поступает в одну камеру, а воздух, забираемый из окружающей среды, — во вторую, контрольную камеру (камера сравнения). Быстро переключаясь, электромагнит создает переменное магнитное поле, с которым взаимодействует анализируемый газ. Притяжение и возбуждение молекул кислорода приводит к созданию градиента давлений по обе стороны трансдюсера, величина которого пропорциональна разнице парциального давления между анализируемым и контрольным газом (окружающий воздух, содержащий 21% кислорода).

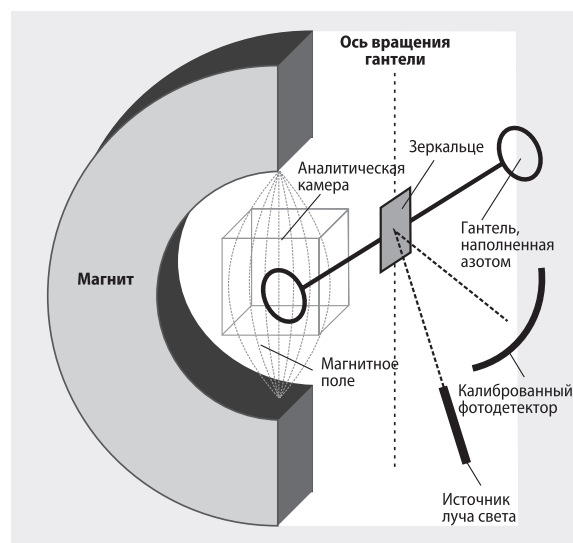


Рисунок 1. Парамагнитный анализатор

Анализируемый газ заполняет камеру. Кислород в пробе притягивается к магнитному полю и смещает гантельную рамку, заполненную азотом, поскольку азот не обладает парамагнитными свойствами. Чем выше концентрация кислорода в образце, тем сильнее будет смещаться гантельная рамка. Градус поворота регистрируется по отражению света встроенным зеркальцем

Парамагнитные кислородные анализаторы очень точны и высокочувствительны. Они должны функционировать в течение длительного времени без поломок и технических неисправностей и характеризуются очень малым временем отклика, поэтому способны анализировать вдыхаемый и выдыхаемый кислород по принципу «от вдоха к вдоху». Работа анализатора может нарушиться при попадании паров воды, поэтому в устройстве имеется водная ловушка.

Гальванический кислородный анализатор (гальванический элемент)

Гальванический анализатор размещают в инспираторной части дыхательного контура (рисунок 2). Молекулы кислорода диффундируют через мембрану и электролитный раствор к золотому (или серебряному) катоду, который разделен со свинцовым анодом электролитом. Генерируется электрический ток, который пропорционален парциальному давлению

Содержание

Мониторинг газового состава дыхательной смеси считается одним из ключевых условий безопасности анестезии. Измерение концентрации вдыхаемого кислорода позволяет избежать поступления гипоксической смеси, а также экономить кислород при ограниченном снабжении. Капнография дает анестезиологу исключительно важную информацию о состоянии пациента, причем как в отношении дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, этот метод мониторинга позволяет своевременно заподозрить или исключить редкое, но крайне опасное состояние — злокачественную гипертермию. Во многих случаях мониторинг концентрации ингаляционных анестетиков недоступен, однако его ценность в выявлении и предупреждении опасного превышения концентрации этих препаратов или, напротив, поверхностной анестезии на фоне сниженной концентрации заставляет говорить о его необходимости на рабочем месте каждого анестезиолога.

Grant McFadyen
Consultant Anaesthetist,
Morrison Hospital
Swansea SA6 6NL, UK

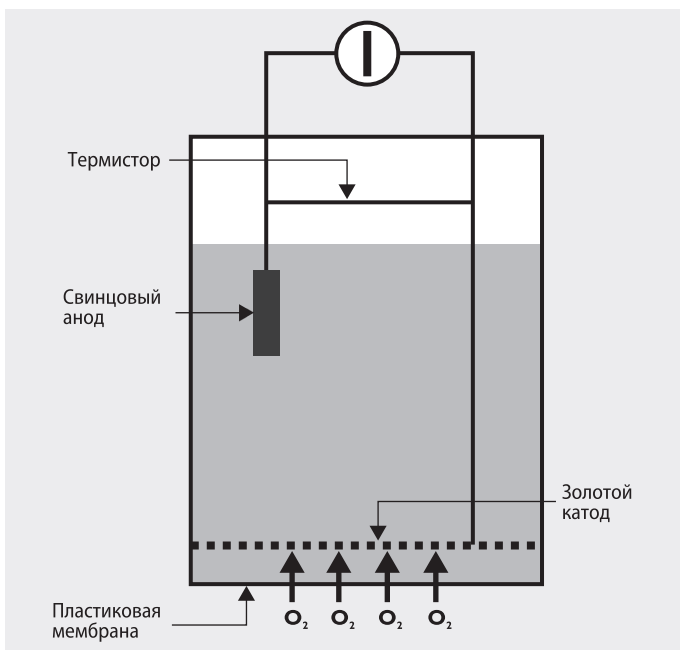


Рисунок 2. Гальванический кислородный анализатор

кислорода во вдыхаемом газе. Уравнение, описывающее эту реакцию, выглядит следующим образом:



Время отклика гальванического анализатора составляет приблизительно 20 секунд при ошибке измерения до 3%. Калибровка выполняется при помощи 100% кислорода и воздуха (21% кислорода), при этом пары воды не влияют на точность анализа. Основное преимущество гальванического элемента заключается в том, что это батарея, а значит, ему не требуется внешнего электропитания. Однако в результате длительного контакта с кислородом элемент разряжается, что ограничивает срок его непрерывной работы одним годом.

Полярографический кислородный анализатор (электрод Кларка)

По принципу работы напоминает гальванический анализатор (рисунок 3). Молекулы кислорода диффундируют через тефлоновую мембрану, при этом между серебряным анодом и платиновым катодом возникает ток, сила которого пропорциональна парциальному давлению кислорода. Данный анализатор работает от

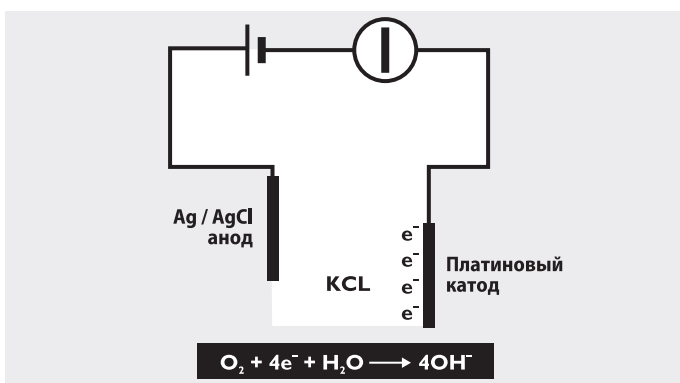


Рисунок 3. Полярографический кислородный анализатор (электрод Кларка)

батарей, но срок его действия ограничен тремя годами из-за повреждения тефлоновой мембраны.

КАПНОГРАФИЯ

Капнометрия — измерение содержания углекислого газа (CO_2), а капнография — отображение динамики концентрации CO_2 во время респираторного цикла (на экране). Капнограф отображает циклические изменения давления CO_2 в килопаскалях (кПа), миллиметрах ртутного столба или процентах, а также отображает количественное значение CO_2 в конце выдоха, которое наиболее точно отражает парциальное давление CO_2 в альвеолах или артериальной крови.

Капнометрия позволяет оценить адекватность вентиляции, подтвердить корректное положение интубационной трубки (исключение пищеводной интубации), предупреждает об утечках или отсоединении в контуре респиратора, а также для диагностики гемодинамических нарушений и злокачественной гипертермии.

Применение капнографии

У пациента со стабильной сердечной деятельностью, температурой тела, нормальной функцией легких и правильной формой капнографической кривой содержание CO_2 в конце выдоха (EtCO_2) примерно на 4–8 мм рт. ст. (0,5–1,0 кПа) ниже парциального давления CO_2 в артериальной крови (PaCO_2). Нормальное значение PaCO_2 составляет приблизительно 40 мм рт. ст. (5,3 кПа). Обратите внимание, что фактор конвертации из кПа в мм рт. ст. равняется 7,6 (то есть значение в кПа надо умножить на 7,6, чтобы получить значение в мм рт. ст.).

При соблюдении описанных выше условий капнография может быть использована для определения адекватности вентиляции, то есть наличия гипо-, нормо- или гипервентиляции. К сожалению, показатель EtCO_2 ненадежен у пациентов с дыхательной недостаточностью. При любом нарушении вентиляционно-перфузионных отношений (V/Q) происходит увеличение градиента парциальных давлений ($P_{[a-Et]CO_2}$), при этом корреляция между EtCO_2 и PaCO_2 утрачивается.

Капнография является золотым стандартом диагностики пищеводной интубации, в случае которой значение EtCO_2 будет крайне низким или равно нулю.

Кроме того, капнография полезна в следующих ситуациях:

- Своевременное распознавание дисконнекции в контуре дыхательного аппарата. Наблюдается внезапное исчезновение капнографической кривой.
- Выявление воздушной эмболии, что проявляется резким снижением EtCO_2 при условии, что артериальное давление остается стабильным.
- Диагностика внезапного коллапса кровообращения, что проявляется внезапным снижением EtCO_2 .
- Диагностика злокачественной гипертермии, которая сопровождается постепенным повышением EtCO_2 .

Методы измерения

Большинство анализаторов CO_2 , использующихся в операционных, работают на основе одного из двух представленных ниже принципов.

Инфракрасная абсорбционная спектроскопия

Этот метод используется в анестезиологии наиболее часто. Газы, молекулы которых содержат как минимум два разных атома, поглощают инфракрасное излучение. Используя это свойство, можно непрерывно измерять концентрацию CO_2 в течение всего дыхательного цикла, это отображается в виде капнографической кривой. Углекислый газ особенно эффективно поглощает излучение с длиной волны 4,3 микрометра. Фотодетектор фиксирует излучение, пришедшее от источника света с данной длиной волны. В соответствии с законом Бира-Ламбера, мощность инфракрасного излучения, абсорбированного в камере, будет пропорциональна количеству молекул CO_2 (парциальное давление CO_2), что позволяет рассчитать его концентрацию.

Фотоакустическая спектроскопия

Исследуемый образец газа облучается пульсирующим потоком инфракрасного излучения с определенной длиной волны. Периодическое расширение и сжатие газа создает колебания давления со звуковой частотой, которые фиксируются специальным микрофоном. По сравнению с инфракрасной абсорбционной спектрометрией фотоакустическая спектрометрия имеет следующие преимущества:

- Фотоакустическая техника очень стабильна и не требует повторной калибровки в течение длительного промежутка времени.
 - Быстрое время отклика дает более достоверную информацию о любых изменениях концентрации CO_2 .
- Другие методики измерения CO_2 включают в себя Рамановское рассеивание и масс-спектрометрию.

Рамановское рассеивание (Raman)

Когда свет проходит через образец газа, он подвергается двум типам отражательных процессов:

1. *Релеевское рассеивание* — не сопровождается изменениями энергии или частоты света.
2. *Рамановское рассеивание* — свет передает энергию молекулам газа, при этом частота отраженного света снижается (в крайне малой степени).

Величина, на которую смещается частота света, строго специфична для каждого газа, при этом анализ отраженного света позволяет идентифицировать газ. Для анализа используется *интенсивный, когерентный, монохромный* свет (то есть из лазера). Данный тип анализаторов характеризует высокая скорость, возможность анализа «от вдоха к выдоху», однако они достаточно массивные и тяжелые. Они более универсальны по сравнению с инфракрасным анализом и более надежны по сравнению с масс-спектрометрией.

Место забора образцов в дыхательной системе

Газ из дыхательной системы может быть забран для анализа с помощью одной из двух технологий: прямого потока или бокового потока.

Технология бокового потока (sidestream)

Газ забирается из дыхательной системы с помощью трубки с внутренним диаметром 1,2 мм. Эта трубка соединена с легким адаптером, установленным в контур

в непосредственной близости к дыхательным путям пациента. Через трубку газовая смесь доставляется в аналитическую камеру. Выполненная из тефлона, она непроницаема для CO_2 и не вступает в реакцию с анестезиологическими газами. При этом методе анализа могут использоваться только рекомендованные производителем заборные трубки, имеющие определенную длину и толщину. Обычные инфракрасные анализаторы производят забор газовой смеси для анализа со скоростью от 50 до 150 мл/мин. При низкой скорости подачи свежей смеси (низкопоточная анестезия) весь забранный для анализа газ может быть возвращен в дыхательный контур (чтобы избежать потери анестетика. — *Прим. редактора*). Важно помнить, что забор образцов должен производиться как можно ближе к трахее пациента, но смесь газов не должна содержать свежей дыхательной смеси («смесь вдоха») во время фазы выдоха.

Технология основного потока (mainstream)

Камера для анализа образцов располагается как можно ближе к дыхательным путям пациента, пропускающая через себя весь поток газа, то есть в основном (главном) потоке. Она тяжелее и сложнее устроена, но вместе с тем это дает некоторые преимущества перед технологией бокового потока.

- Время задержки в показаниях монитора меньше, при этом изменения капнографической волны отображаются быстрее, поскольку нет необходимости доставлять газовую смесь по магистрали.
- Нет необходимости в заборе газа из контура.
- Нет смешения потоков газа, которые могут иметь место при технологии бокового потока.
- Меньше проблем с конденсацией паров воды на стенках кюветы (аналитическая кювета обычно подогревается. — *Прим. редактора*).

Капнографическая кривая

Первая фаза приходится на вдох (пауза вдоха). Вторая фаза соответствует началу выдоха и характеризуется быстрым нарастанием концентрации CO_2 . Третья фаза — экспираторное плато, отражает выход CO_2 из всех альвеол. Самая высокая точка плато и есть искомое EtCO_2 , определяемое в конце выдоха. Четвертая фаза — начало очередного вдоха (рисунок 4).

Патологические формы кривых

Возвратное дыхание (рисунок 5)

Кривая, которая не возвращается к исходному (нулевому) значению во время вдоха, свидетельствует о

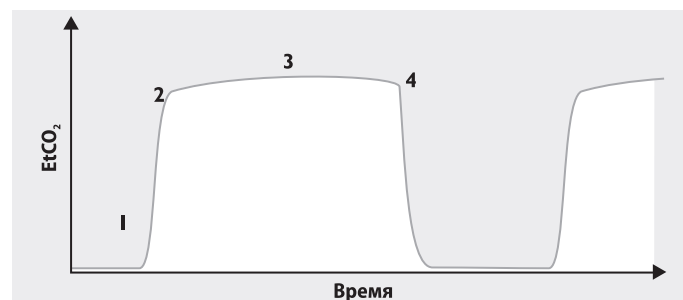


Рисунок 4. Типичная капнографическая кривая

1 — пауза вдоха; 2 — выдох; 3 — экспираторное плато; 4 — начало вдоха



Рисунок 5. Возвратное дыхание
Кривая не возвращается к начальному (нулевому) уровню во время вдоха (стрелка)

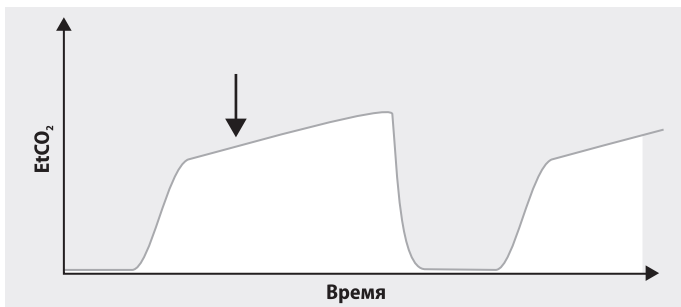


Рисунок 6. Наклонное плато (стрелка)
Типичный признак обструкции нижних дыхательных путей (астма и хронический бронхит)

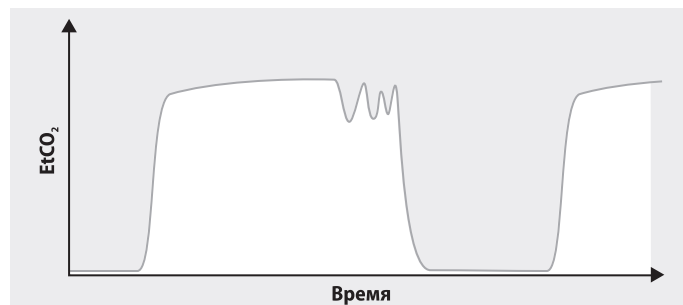


Рисунок 7. Сердечные осцилляции

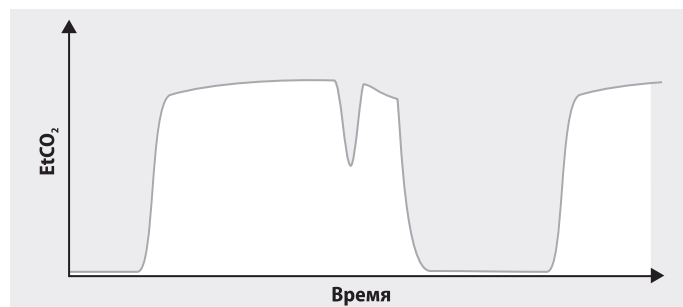


Рисунок 8. Восстановление спонтанного дыхания

Кардиальные осцилляции (рисунок 7)

Сердечные сокращения передаются через средостение на крупные дыхательные пути и регистрируются капнографом. Сердечные осцилляции наиболее заметны у пациентов с апноэ, поскольку объем газа, который они приводят в движение, составляет большую часть от общего объема легких, когда они находятся на уровне функциональной остаточной емкости.

Вырезка кураре (рисунок 8)

Появление такой волны означает прекращение нейромышечного блока у пациентов, находящихся на ИВЛ. Когда обездвиженный пациент начинает дышать малыми объемами при реверсии блока, на кривой появляются своеобразные «вырезки».

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Williamson JA, Webb RK, Cockings J, Morgan C. The Australia incident monitoring study. The capnograph: applications and limitations — an analysis of 2000 incident reports. *Anaesthesia and Analgesia* 1993; **21**: 551–557.
2. Schmitz BD, Shapiro BA. Capnography. *Respiratory Care Clinics of North America* 1995; **1**: 107–117.
3. Al-Shaikh B. *Essentials of Anaesthetic Equipment*. Churchill Livingstone 1995.

повторном вдыхании газовой смеси, содержащей CO_2 . Возможны следующие причины этого феномена:

- Слишком низкий поток газа в невозвратной системе (контуры Мэйпелсона, типы A, D, E).
- Натронная известь отработала свой ресурс и не поглощает углекислый газ.

Наклонное плато (рисунок 6)

Данный тип кривой часто наблюдается у пациентов с обструктивной патологией органов дыхания (астма, ХОБЛ). У таких пациентов легкие нормально перфузируются кровью, а вот вентиляция альвеол крайне неоднородна. Во время выдоха углекислый газ выходит из альвеол в крупные воздухоносные пути, но при сужении бронхов для этого требуется больше времени. В медленно опорожняющихся легочных единицах концентрация CO_2 выше, поскольку по мере выдоха повышение CO_2 происходит постепенно. Плохо вентилируемые альвеолы вносят большой вклад в количество CO_2 в выдыхаемом воздухе.

Электричество и магнетизм

Дэвид Сандерс, Брюс Маккормик*

E-mail: Bruce.McCormic@rdefn.nhs.uk

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ЗАРЯД

Заряд — это фундаментальное свойство материи. Атомы являются элементарными частицами материи и состоят из протонов (положительно заряжены), нейтронов (не имеют заряда) и электронов (отрицательно заряжены). Электроны являются «точечными частицами», не имеющими известных субъединиц, но обладающие свойствами как частицы, так и волны. Они удерживаются в атоме благодаря стремлению притянуться к положительно заряженным протонам. Атомы веществ, которые являются электрическими проводниками, имеют слабо связанные электроны на внешних орбитах.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ТОК

Одноименные заряды отталкиваются друг от друга и стремятся переместиться из области с высокой плотностью заряда (высоким потенциалом) в область с низким потенциалом. Движущиеся заряды создают электрический ток. Для облегчения понимания данного процесса в грубом приближении движение электрического тока можно сравнить с потоком жидкости (рисунок 1). Принято считать, что

Содержание
В статье рассмотрены важные с точки зрения безопасности анестезии вопросы электричества и магнетизма. Приведены базовые понятия, вопросы усиления биологических потенциалов, источники электрических помех, опасности, их причины и меры предосторожности, диатермия и дефибрилляция.

David Sanders
Consultant Anaesthetist
Bruce McCormick
Consultant Anaesthetist,
Royal Devon and Exeter
NHS Foundation Trust
Barrack Road
Exeter, Devon,
EX2 5DW, UK

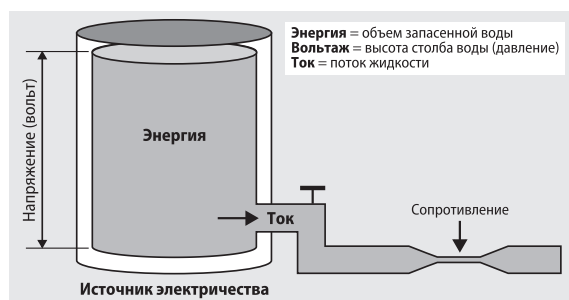


Рисунок 1. Электричество — аналогия с потоком жидкости

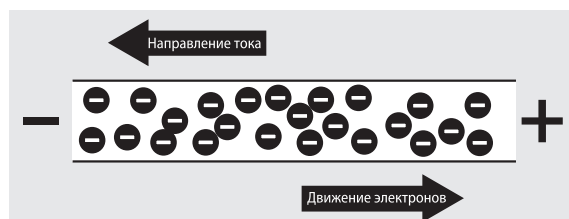


Рисунок 2. Общепринятое направление движения электрического тока и электронов

ТЕРМИНОЛОГИЯ И ЕДИНИЦЫ

Ампер (А)

Единица силы электрического тока

Одна из семи основных единиц SI. Определяется как количество заряда, создающего силу 2×10^{-7} ньютон на метр (Н/м) между двумя бесконечно длинными параллельными проводниками, расположенными в вакууме на расстоянии 1 метр друг от друга.

Кулон (С)

Единица количества электрического заряда

Определяется как ток за единицу времени или заряд, проходящий через точку за одну секунду при силе тока 1 ампер.

Вольт (V)

Единица электрического потенциала (напряжения)

Определяется как разность электрических потенциалов, возникающая между двумя точками проводника, пропускающего ток силой 1 ампер, когда мощность, рассеянная между этими точками, составляет 1 ватт (Вт, W).

Ом (Ω)

Единица сопротивления электрическому току

Если к электрическому проводнику прикладывается напряжение в 1 вольт и при этом через проводник проходит электрический ток силой 1 ампер, то сопротивление составляет 1 ом.

электрический ток течет от положительного электрода к отрицательному, хотя в реальности электроны (отрицательно заряженные частицы) перемещаются в обратном направлении (рисунок 2).

СТАТИЧЕСКОЕ ЭЛЕКТРИЧЕСТВО

Вы, вероятно, сталкивались с ситуацией, когда при подаче руки для приветствия другого человека возникает щелчок; это происходит в результате накопления статического заряда при трении наших ботинок о ковер. Щелчок возникает в результате разряда статического заряда при контакте с другим человеком. Статическое электричество — это накопленный электрический заряд, который может быть положительным или отрицательным. Оно обычно образуется в результате разделения заряда между разными материалами. При этом говорят, что предметы становятся заряженными. Между предметами создается разность потенциалов, отражающая накопленную

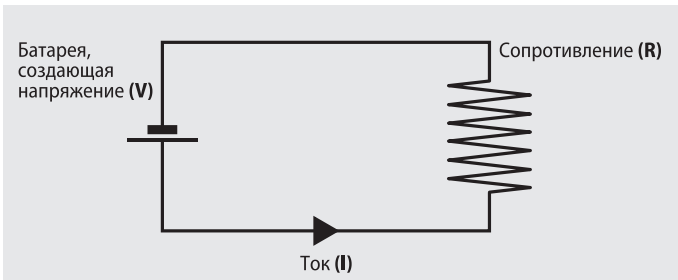


Рисунок 3. Закон Ома (*Ohm*)

потенциальную энергию. Данная энергия может быть высвобождена или разряжена в виде искр, которые представляют опасность в операционной, особенно при использовании легковоспламеняющихся анестетиков, таких как эфир.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ТОК

Электрический ток характеризует движение электрического заряда по электрической цепи и описывается законом Ома:

$$\text{Сила тока (I)} = \frac{\text{Напряжение (V)} }{\text{Сопротивление (R)}}$$

(чаще представляется как: $V = I \times R$).

Мостовая схема

Мостовые схемы, например, мост Уитстоуна (*Wheatstone*), используются в таких устройствах, как трансдюсеры для инвазивного измерения артериального давления, и являются простым примером применения закона Ома. Трансдюсеры трансформируют одну форму энергии в другую, например, трансдюсер АД изменяет свое сопротивление в ответ на изменение давления внутри него (например, растяжение мембраны под действием давления). Другим примером является термистор, который изменяет свое сопротивление в зависимости от температуры. Мостовая схема может быть использована для оценки количественного изменения какой-либо физической величины путем определения изменения сопротивления трансдюсера (рисунок 4).

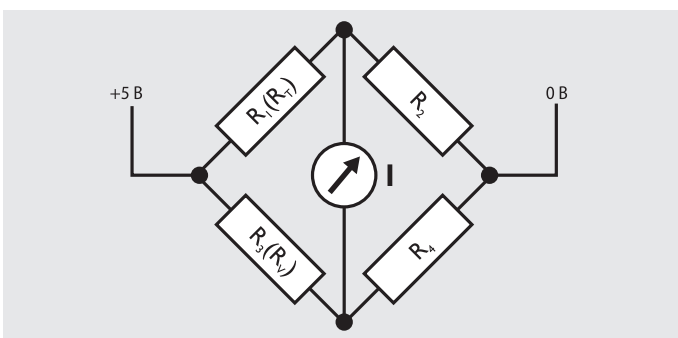


Рисунок 4. Мост Уитстоуна (*Wheatstone*)

При условии, что $R_1/R_2 = R_3/R_4$, ток не течет через измерительный датчик (I). В данном случае говорят, что мост сбалансирован. Трансдюсер (R_1) устанавливается в положение R_1 , а переменный резистор (R_v) устанавливается в положение R_3 . Трансдюсер обнуляется за счет регулирования R_v до прекращения движения тока через датчик. Изменения сопротивления трансдюсера вызывают разбалансировку цепи и появление тока в измерительном датчике. Величина, на которую необходимо изменить сопротивление переменного резистора для восстановления баланса (т. е. для прекращения движения тока через I), может быть использована для расчета изменения сопротивления в трансдюсере и таким образом произошедшего изменения давления, воздействующего на трансдюсер

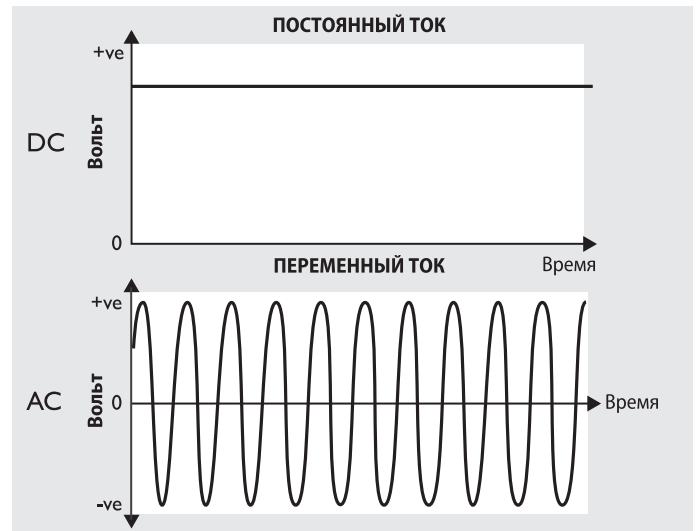


Рисунок 5. Графическое отображение постоянного и переменного тока

Постоянный и переменный ток

Постоянный ток описывается как непрерывный поток электрических зарядов от положительного электрода к отрицательному. Почти все электронные устройства нуждаются в постоянном токе.

Переменный ток — электрический ток синусоидальной формы, который возникает как электрический потенциал между изменяющимися полями. Большинство электрических устройств используют переменный ток. В Великобритании используется переменный ток с напряжением 240 вольт и частотой (скорость изменения полярности) 50 герц (50 раз за секунду). Пиковое напряжение составляет 340 вольт. Так как напряжение симметрично изменяется относительно нуля, среднее напряжение равно нулю. Значение 240 вольт на самом деле является среднеквадратичным уровнем всех составляющих и используется как наиболее наглядная демонстрация среднего значения (все значения возводятся в квадрат, полученные показатели усредняются, а последующее извлечение квадратного корня переводит отрицательные значения в положительные).

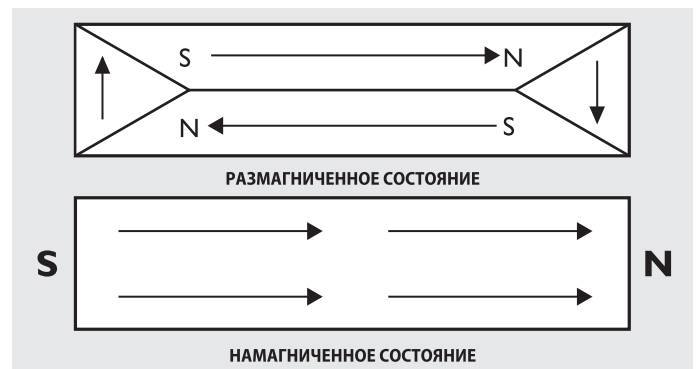


Рисунок 6. Ферромагнетизм связан с понятием «домены» — области вещества, которые однородно намагничиваются и имеют одинаковое направление полярности

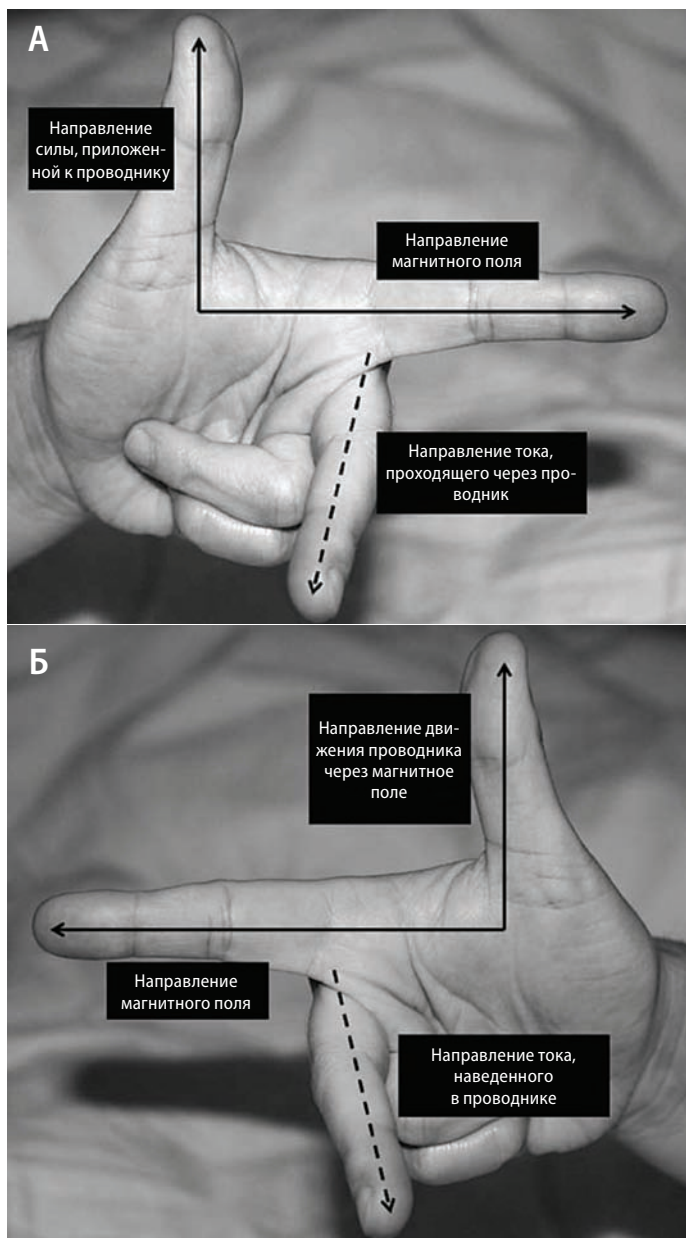


Рисунок 7. Правила левой и правой руки Флеминга (*Flemings*) для электромагнитной индукции

Правило левой руки (А) описывает направление движения проводника (большой палец), когда электрический ток течет от него (в направлении среднего пальца) в магнитном поле, направленном вдоль указательного пальца. Движение возникает вследствие индукции электродвижущей силы. Правило правой руки (Б) описывает направление движения электрического тока, индуцированного в проводнике, движущемся через магнитное поле

МАГНЕТИЗМ

Теория

Магнитное поле является фундаментальной силой природы (подобно силе гравитации), и поэтому его феномен сложно объяснить. Магнитные полюсы всегда являются парными и обычно описываются как *северный* и *южный*. Магнитные поля классически описываются линиями магнитного потока, которые показывают направление магнитного поля в любой точке пространства. Вещества могут быть разделены на следующие типы:

- *Ферромагнетики* — сильно притягиваются к магнитному полю, намагничиваются, находясь в магнитном поле, и сохраняют свойства магнита после удаления из магнитного поля.

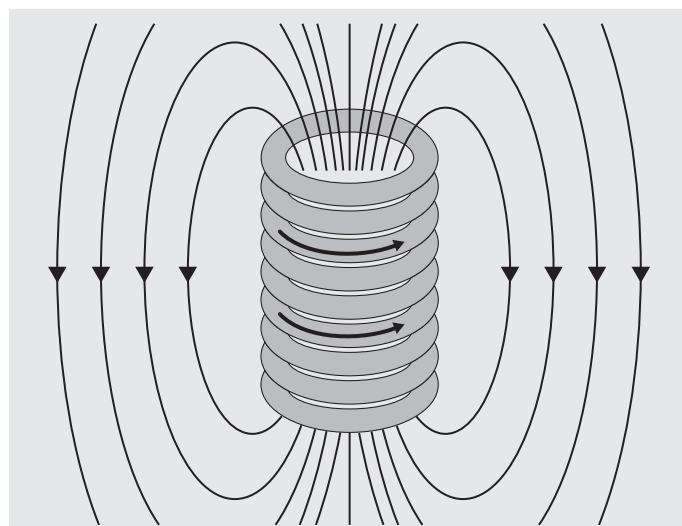


Рисунок 8. Магнитное поле, генерируемое в соленоиде, через который движется электрический ток в направлении, указанном стрелками

- *Парамагнетики* — слабо притягиваются к магнитному полю.
- *Диамагнетики* — слабо выталкиваются из магнитного поля.

Электромагнетизм

Электрический ток и магнетизм тесно взаимосвязаны. Все движущиеся заряды (электрический ток) создают магнитное поле. При движении проводника через магнитное поле в проводнике *индуцируется* электрический ток, что описывается как *эффект динамо*. Электромагнетизм подчиняется правилам Флеминга (рисунок 7).

Электрический ток, движущийся через катушку из проволоки, создает магнитное поле внутри катушки. Это устройство получило название электромагнит, или *соленоид*. Плотность генерируемого магнитного поля прямо пропорциональна силе тока и количеству оборотов проволоки в катушке и наиболее высока внутри

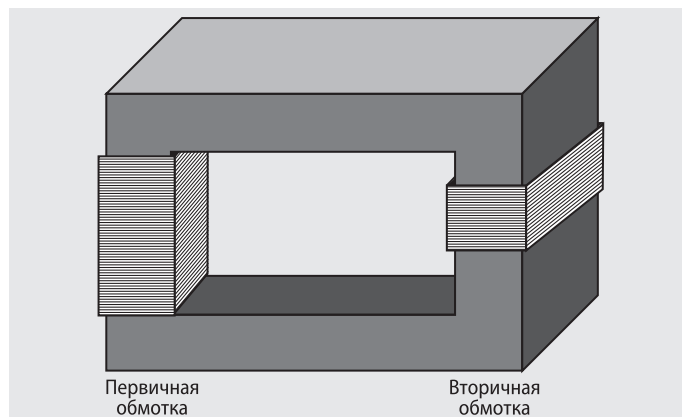


Рисунок 9. Трансформатор

Трансформатор состоит из двух проволочных катушек — первичной и вторичной, которые обернуты вокруг железной рамки. Эти устройства позволяют повышать или понижать напряжение переменного тока. В представленном на рисунке случае, когда количество витков провода первичной катушки больше, трансформатор будет уменьшать напряжение тока (понижающий трансформатор). Обратное соотношение размеров катушек создает повышающий трансформатор, который увеличивает напряжение (и пропорционально снижает силу тока)

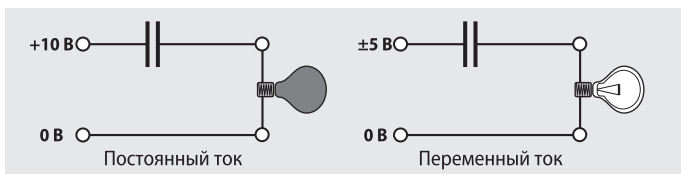


Рисунок 10. Конденсаторы не проводят постоянный ток (после начального заряда, который заряжает конденсатор). Переменный ток будет проводиться в степени, зависящей от емкости конденсатора и частоты тока

соленоида (рисунок 8). Если ток является переменным, то и магнитное поле также будет переменным. При определенных условиях это переменное поле генерирует распространяющиеся электромагнитные волны — этот феномен лежит в основе радиопередачи.

Практическое применение электромагнетизма:

- Электрические моторы и генераторы.
- Трансформаторы — повышающие, понижающие, изолирующие и передатчики сигнала (рисунок 9).
- Соленоидные клапаны — аппараты ИВЛ, газовые смесители и защитные блокираторы.
- Магнитные «пружины» — например, в вентиляторах *Bird*.
- Парамагнитный кислородный анализатор.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ).

ЕМКОСТЬ, ИНДУКТИВНОСТЬ И ИМПЕДАНС

Емкость

Емкость характеризует способность предмета накапливать электрический заряд и измеряется в *фарадах*. Конденсаторы накапливают электрическую энергию и обычно состоят из парных металлических пластин, разделенных непроводящим материалом (*диэлектриком*). Между пластинами создается разность потенциалов, но постоянный ток не может пропускаться непрерывно, так как пластины разделены диэлектриком. При подаче на пластины постоянного тока заряд накапливается, пока напряжение между пластинами не уравнивается с напряжением, подаваемым на пластины, после чего конденсатор становится заряженным.

Конденсаторы могут проводить переменный ток, так как противоположно заряженные пластины разряжаются при изменении направления тока (рисунок 10).

Энергия, запасаемая в конденсаторе, равна:

$$E = \frac{C \times V^2}{2}.$$

Емкость создается между многими предметами в операционной, которые действуют как пары пластин (например, отведения ЭКГ, пациент, освещение операционной и экраны), а воздух действует как изолятор между ними. Данная емкостная связь создает электростатические помехи. Примером являются помехи от диатермии, которые возникают в результате *емкостного сопряжения* между изолированным электродом диатермии и электродами ЭКГ. Создавая возможность электрического тока между пластинами, конденсатор разряжается и высвобождает накопленную энергию.

Индуктивность

Индуктивность возникает в цепи переменного или осциллирующего тока. При изменении направления тока связанное с этим магнитное поле (см. выше), возникающее в катушке или петле из проволоки, нарастает или угасает. Колеблущееся магнитное поле *индуцирует (наводит)* электрический ток, который имеет такое направление, что созданное им магнитное поле препятствует изменениям того магнитного поля, которое вызывает этот индукционный ток (*закон Ленца*).

Индуктивность пропорциональна частоте изменения тока (частоте переменного тока) и числу оборотов проволоки в катушке. Таким образом, сопротивление электрическому току (импеданс — см. ниже) *зависит от частоты*.

Импеданс

Это фундаментальное понятие, используемое при описании цепей переменного электрического тока и при обработке сигналов. Импеданс характеризует сопротивление, оказываемое проходящему электрическому току, и является аналогом сопротивления в цепях постоянного тока (подобно сопротивлению измеряется в *омах*). Импеданс обозначается буквой *Z*.

Величина импеданса определяется комплексным взаимодействием между частотой сигнала, емкостью, индуктивностью и сопротивлением цепи. *Зависимость импеданса от частоты* переменного тока позволяет конструировать цепи, обладающие высоким импедансом в одном диапазоне частот и низким — в другом. Подобный принцип используется для создания *электронных фильтров*.

Электронные фильтры

Фильтры создают низкий импеданс для передачи сигнала в необходимой полосе частот (например, ЭКГ-сигнал), ослабляя все остальные частоты. Фильтры делятся по своим пропускным характеристикам:

- *Фильтры высоких частот* — пропускают частоты выше какой-то пограничной частоты.
- *Фильтры низких частот* — пропускают частоты ниже какой-то пограничной частоты.
- *Полосный фильтр* — пропускает частоты, находящиеся в среднем диапазоне (полоса).

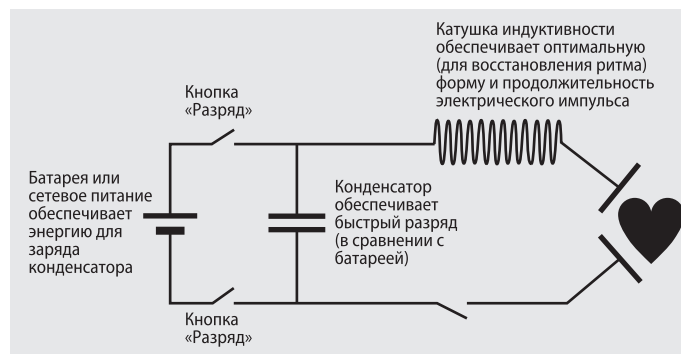


Рисунок 11. Электрическая схема дефибриллятора

Напряжение заряда составляет примерно 5000 вольт, а общая сила тока достигает 35 ампер. Запасенная в конденсаторе энергия составляет $1/2C \times U^2$

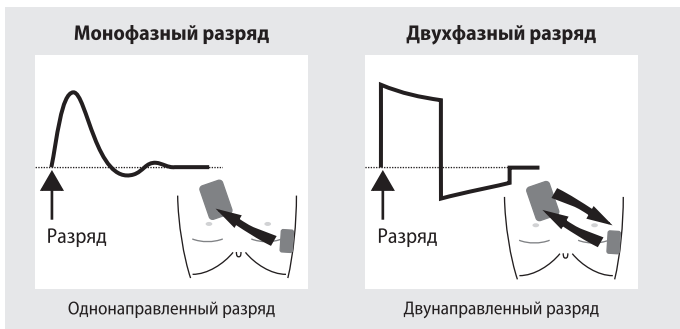


Рисунок 12. Двухфазный дефибриллятор. Форма волны тока регулируется электроникой

КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ КОНДЕНСАТОРОВ И КАТУШЕК ИНДУКТИВНОСТИ

Дефибрилляторы

Дефибрилляция — это воздействие электрического тока заданной силы на миокард с целью синхронной деполяризации сердечной мышцы и перевода аритмии в нормальный синусовый ритм.

Наиболее важным компонентом дефибриллятора является конденсатор (рисунок 11), который запасает большое количество энергии в форме электрического заряда, а затем высвобождает ее за короткий период времени. Для успешной дефибрилляции воздействие тока должно длиться несколько миллисекунд. Разрядка конденсатора происходит быстро с экспоненциальным угасанием. Для увеличения периода воздействия электрического тока используются индукторы.

Монофазные и двухфазные дефибрилляторы (рисунок 12)

Во многих странах двухфазные дефибрилляторы вытеснили монофазные. Двухфазные дефибрилляторы требуют более низкого уровня энергии для выполнения дефибрилляции, в связи с чем ниже риск повреждения миокарда. Для них требуются конденсаторы меньшего размера, удлиняется срок службы батарей.

УСИЛИТЕЛИ

Принцип работы

Усилитель увеличивает мощность электрического сигнала, при этом выходной сигнал пропорционален входному, но имеет большую силу. Соотношение между силой выходящего и входящего сигналов является коэффициентом усиления, при этом коэффициент усиления по мощности выражается в децибелах (дБ).



Рисунок 13. Нелинейность частотной характеристики

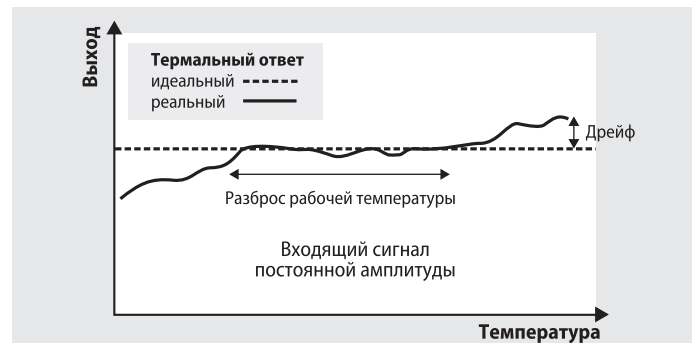


Рисунок 14. Пример усилителя с термальным дрейфом

Коэффициент усиления по напряжению — это соотношение между входящим и выходящим напряжениями. Идеальный усилитель должен иметь следующие характеристики:

- Хорошее соотношение сигнал/шум (выражается в децибелах, дБ).
- Линейная частотная характеристика по всей полосе рабочих частот (рисунок 13).
- Выходящий сигнал не изменяется во времени и не зависит от температуры, что достигается за счет конструкции корпуса, повторного обнуления и температурной компенсации (рисунок 14).
- Минимальный гистерезис системы (рисунок 15).
- Адекватный динамический ответ в диапазоне рабочих частот. Коэффициент усиления должен быть постоянным для всех частот сигнала, при этом любые фазовые изменения или задержки должны быть равными для всех частот сигнала, что обеспечивает оптимальный демпинг (гашение) (см. «Биологические сигналы и их измерение», с. 198).

Дифференциальные усилители

Усилители в клинической практике

- Усиление биологических сигналов обычно происходит в несколько стадий. Максимальная передача мощности сигнала возникает, когда исходящий и входящий импедансы совпадают (согласование импеданса).
- Отрицательная обратная связь используется для стабилизации усилителей и подавления осцилляций.

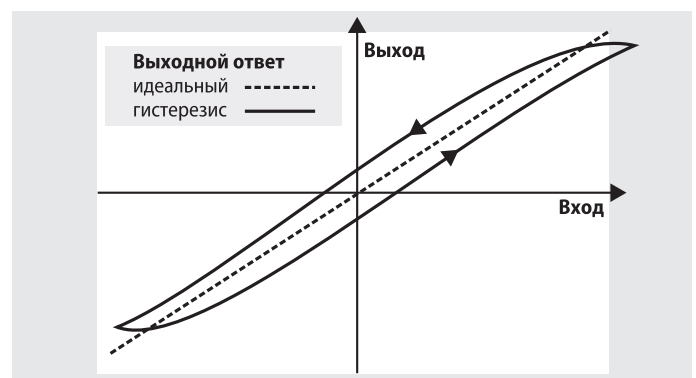


Рисунок 15. Гистерезис
Для определенного входящего сигнала выходящий сигнал отличается в зависимости от нарастания или убывания входящего

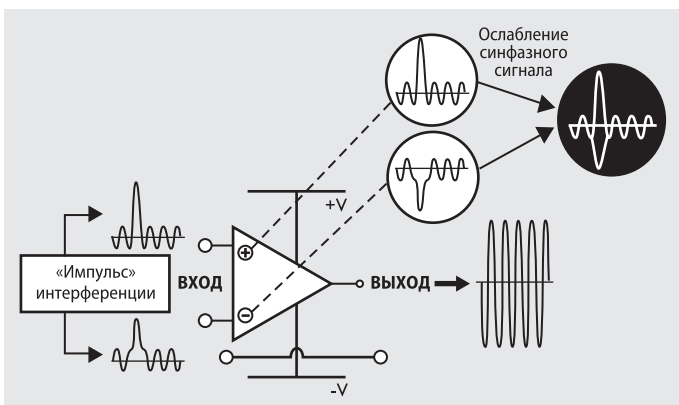


Рисунок 16. Дифференциальный усилитель использует «ослабление синфазного сигнала» для устранения помех общих для двух отдельных входов, тем самым улучшается соотношение сигнал/шум остаточного сигнала

- Частотная характеристика может изменяться для повышения усиления в необходимом диапазоне частот (*активный фильтр*).
- В биомедицинском оборудовании обычно используется дифференциальный вход усилителей, что обеспечивает значительное улучшение *соотношения сигнал/шум*.

ИСТОЧНИКИ ПОМЕХ

Шум

Данная помеха накладывается на основной сигнал. Шум может быть внешним или наведенным внутри монитора. Любые помехи снижают *соотношение сигнал/шум* и ухудшают качество получаемой информации.

Источниками помех являются:

- Электростатическая индукция (электрический потенциал, индуцированный в теле пациента, расположенном в электрическом поле).
- Электромагнитная индукция.
- Потенциал контактов электродов (Ag–AgCl).
- Артефакты от движения (потенциалы кожи и индукция).
- Сетевые розетки и скачки напряжения.
- Радиочастотная энергия (радиопередача, например, мобильные телефоны) и диатермия (высокая частота и высокая энергия).

Таблица 1. Макрошок. Эффекты переменного тока частотой 50 Гц, проходящего от одной руки к другой в течение 1 секунды

Сила тока	Эффект
< 1 мА	Нет ощущений — микрошок
1 мА	Покалывание
5 мА	Боль
15 мА	Порог отдергивания — тетаническое сокращение
50 мА	Остановка дыхания — тетания дыхательных мышц
75 мА	Аритмии, желудочковые экстрасистолы и недостаточность насосной функции миокарда
100 мА	Фибрилляция желудочков
> 5 А	Асистолия

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСТВА НА ОРГАНИЗМ

Казнь на электрическом стуле является примером убийственного действия электричества на организм. Эффекты электричества, проходящего через организм, зависят от плотности электрического тока и пути его прохождения. Высокая плотность электрического тока высвобождает большое количество энергии и вызывает ожоги. Ток низкой плотности может также быть опасным из-за воздействия на возбудимые ткани, особенно сердце. Ответ на разные уровни электрического тока носит индивидуальный характер.

Существует два основных варианта электротравмы:

1. **Макрошок.** Сила тока превышает 1 мА и ощущается человеком.
2. **Микрошок.** Сила тока от 100 мкА до 1 мА, слишком низкая, чтобы ощутить ее, однако может быть опасной, если части оборудования контактируют с сердцем (например, центральная венозная линия).

Микрошок

Порогом развития фибрилляции является ток силой 60–100 мкА (при воздействии изнутри желудочков сердца при помощи электрода малой площади). Ниже порога чувствительности шок ощутить невозможно. Данный феномен получил название микрошок. Снижение электрического сопротивления кожи за счет использования электродов или солевого раствора значительно повышает силу тока при постоянном напряжении.

ДИАТЕРМИЯ

Определение

Образование тепла в тканях организма в результате прохождения электрического тока высокой частоты между двумя электродами, расположенными на поверхности или внутри организма. При специфическом использовании в хирургии высокочастотный ток на кончике диатермического ножа создает достаточное количество тепла для разрезания тканей или коагуляции и гибели клеток, создавая минимальную кровопотерю.

Принцип работы

Источник электрического тока в виде электрохирургического генератора, приложенный к тканям организма, образует простую электрическую цепь, в которой ткани выступают в роли сопротивления. При взаимодействии электрического тока с сопротивлением тканей в тканях образуется тепло. Данное тепло вызывает повреждение тканей. Сопротивление тканей преобразует электрическую энергию в тепловую и вызывает повышение температуры тканей.

Образованное тепло = Затраченная электроэнергия.

Возбудимые ткани очень чувствительны к переменному току низкой частоты, при этом их стимуляция прекращается при частоте выше 100 кГц. Поэтому в диатермии используются токи с частотой от 200 кГц до 5 МГц. В данных пределах частот электрохирургическая энергия вызывает минимальную нейромышечную стимуляцию и сводится на нет риск распространения электрического тока.

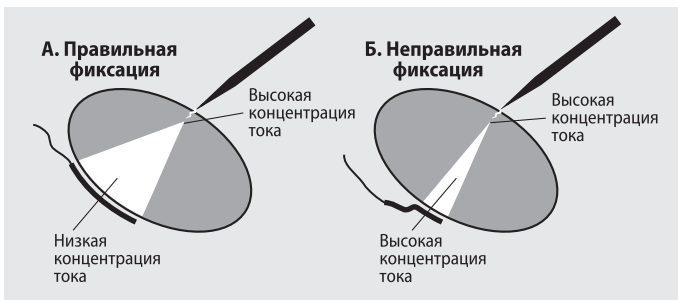


Рисунок 17. Диатермия

Если возвратный (пассивный) электрод монополярной диатермии плохо закреплен (Б), возрастает плотность тока и риск возникновения ожога. Современные генераторы отслеживают качество контакта, измеряя импеданс между прокладкой и пациентом. Между импедансом и площадью контакта имеется обратная зависимость. При выявлении опасно высокого уровня импеданса на поверхности пациент—прокладка система отключает генератор до появления повреждений

Существует два варианта диатермической цепи: *биполярная* и *монополярная*, которые имеют разную форму электрической волны и/или уровень энергии и поэтому отличаются по своим эффектам в отношении тканей.

Биполярная диатермия

Как активный, так и возвратный (пассивный) электрод прикладываются к *месту операции*, при этом распространение электрического тока ограничивается тканями, заключенными между концами пинцета. Ток не распространяется через весь организм.

Монополярная диатермия

Активный электрод прикладывается к ране, а возвратный (пассивный) электрод прикрепляется к какой-либо иной части тела. Электрический ток движется по туловищу пациента к пассивному электроду и затем возвращается к генератору. Монополярная диатермия клинически эффективна в разных областях хирургии.

Современные генераторы имеют *изолированные цепи*, что устраняет многие опасности, присущие заземленным системам. Если движение электрического тока по возвратному электроду цепи прерывается, при этом ток не может вернуться к своему источнику, изолированный генератор отключит систему. Работа возвратного электрода заключается в безопасном удалении электрического тока с пациента. По пассивному электроду течет тот же ток, что и по активному, однако влияние тока менее выражено вследствие большего размера и отличающейся удельной проводимости — *меньше плотность тока*. Чем больше концентрация энергии, тем более выражен термодинамический эффект.

Таблица 2. Классы вторичной защиты

Класс I	Все внешние электропроводящие части соединены с помощью проводника с заземлением, по которому электричество будет сбрасываться в землю
Класс II	Защитное заземление отсутствует. Первичная изоляция дополнена вторым слоем изоляции (двойная изоляция). Внешние электропроводящие части не контактируют с проводами, находящимися под напряжением
Класс III	Защита обеспечивается безопасным (низким) питающим напряжением — 24 вольта (среднеквадратическое значение)

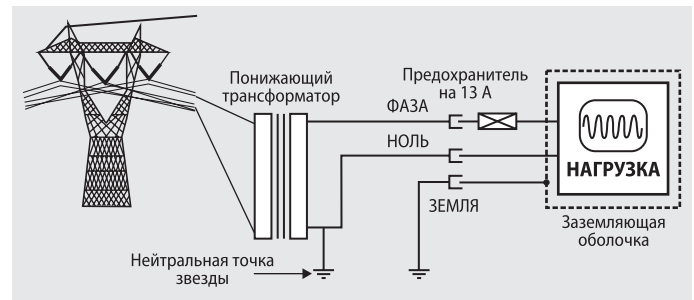


Рисунок 18. Распределение электричества напряжением 240 вольт в сети электроснабжения

Выраженность теплового эффекта определяется следующим соотношением:

$$\text{Тепловой эффект} = \text{сила тока} \times \text{время} / \text{площадь.}$$

К прочим опасностям диатермии относятся:

- Потенциальный источник пожара и взрыва.
- *Прямой контакт с током* — оператор случайно активирует генератор, когда активный электрод находится рядом с другим металлическим инструментом. В данном случае инструмент, к которому прикоснулись включенным активным электродом, также становится под напряжением.
- *Емкостная связь* — «случайный конденсатор» может возникнуть в результате взаимодействия хирургических инструментов. Проводящий активный электрод окружен непроводящей изоляцией. Если такой электрод, в свою очередь, находится вблизи проводящего металлического инструмента, ток в одном проводнике через электростатическое поле может индуцировать ток во втором проводнике.

ПРОЧИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ОПАСНОСТИ

Сеть электропитания

Основную опасность представляют приборы, подключенные к электросети.

Первичная защита от опасностей

Изоляция

Основную защиту от поражения электрическим током от подключенного к электросети оборудования обеспечивает изоляция. Все рабочие части оборудования отделены друг от друга непроводящими материалами. При повреждении рабочие компоненты могут «замкнуть» на корпус оборудования, повышая напряжение на корпусе до напряжения в сети. При этом возникает состояние единичного повреждения. Медицинское оборудование должно оставаться безопасным в условиях единичного повреждения, в связи с чем необходима *вторичная защита*.

Таблица 3. Стандарты максимальной утечки для оборудования разных классов

Стандарт BS 5724	BF	CF
Утечка на землю	500 (1000)	500 (1000)
Цепь корпуса	100 (500)	10 (500)
Цепь пациента	100 (500)	10 (50)

Сила тока приведена в микроамперах (мкА). В круглых скобках показана допустимая утечка тока в случае единичного повреждения.
Тип BF: прибор может быть использован лишь на поверхности тела.
Тип CF: прибор может напрямую контактировать с сердцем.

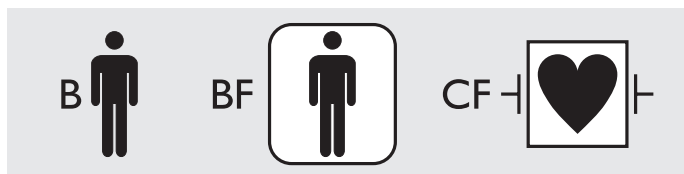


Рисунок 19. Ярлыки, обозначающие класс оборудования в зависимости от степени контакта с пациентом

Вторичная защита от опасностей

Существует три класса вторичной защиты оборудования (таблица 2). Опасность от поврежденного оборудования должна возникать лишь при появлении двух одновременно существующих повреждений. Например, короткое замыкание на корпус оборудования (1) и обрыв клеммы заземления (2). Результатом **двойного повреждения** (см. выше) может быть **живая изоляция** — ситуация, когда электрический ток идет в направлении земли (заземляется) через пациента или медперсонал. Это предотвращается регулярным техническим обслуживанием и тестированием отдельно на оба типа повреждения с целью выявления состояния единичного повреждения до появления второго повреждения.

Предотвращение микрошока

Микрошок опасен, когда часть оборудования с низким импедансом контактирует с пациентом. Примером является внутрисердечный катетер (центральная линия), содержащий 5% раствор глюкозы, а не ионизированный раствор (являющийся проводником), такой как 0,9% раствор хлорида натрия.

Обязательными критериями являются показатели максимально допустимой утечки тока с оборудования, контактирующего с пациентом, которые зависят от вида контакта. Существует три группы оборудования, которое может контактировать с пациентом: кодирующиеся как «B», «BF» и «CF». Знак «F» обозначает, что часть оборудования, контактирующая с пациентом, изолирована от остальных частей (*floating* — отключенный). Максимально допустимая утечка электрического тока

(Британский стандарт BS5724) для каждого класса оборудования представлена в таблице 3.

Прочие методы защиты

Обслуживание

Программы регулярного технического обслуживания очень важны для выявления и устранения поломок.

Изоляция

Основным средством защиты является изоляция контактирующих с пациентом частей. То есть входная часть электрической цепи изолирована от других компонентов оборудования. Изоляция достигается за счет:

- Прерыватели контактов заземления. Данные устройства недостаточно чувствительны к микротокам и могут быть слишком медленными для обеспечения надежной защиты.
- Изолирующие трансформаторы обеспечивают соединение с *электросетью, не требующей заземления*.
- Оптическая изоляция используется в большинстве электронных приборов. Оптическая изоляция — это устройство, в котором используется короткий оптический передающий канал для передачи сигнала между элементами цепи.

Практические советы для операционной

- Не используйте длинные кабели.
- Не используйте распределители.
- Используйте подвесные электрические розетки.
- Остерегайтесь кабелей, которые начали перетираться или раздавлены, и своевременно заменяйте их.
- Кожа пациента должна быть сухой.
- Регулярно проверяйте отметки о техническом обслуживании.
- Используйте прерыватели заземления.

Выводы

В настоящий момент электроснабжение имеется в большинстве операционных всего мира. Доступны многие технологии ухода за пациентом, мониторинга и безопасности. Несмотря на то, что многие анестезиологи подробно не рассматривают электрические схемы используемого оборудования, важно обладать некоторыми базовыми знаниями, чтобы свести к минимуму риск причинения вреда пациенту от непреднамеренного воздействия электричества. Это особенно важно в тех ситуациях, когда регулярное техническое обслуживание не проводится или становится невозможным, — в этом случае за безопасность и работоспособность оборудования отвечает анестезиолог.

Тепловой баланс

Шри Рао, Нирайя Раджан

E-mail: bmets@psu.edu

Определения	
Теплота	Теплота является формой энергии, которая может быть передана при посредстве кинетической энергии молекул вещества от одного объекта (более горячего) другому (более холодному)
Температура	Температура характеризует термальное состояние вещества, определяя, будет ли вещество отдавать или принимать тепло. Тепловая энергия передается от объекта с более высокой температурой к объекту с меньшей температурой
Калория	Единицей СИ (Международной системы единиц) теплоты, как и энергии, является джоуль (Дж). Одна калория составляет 4,186 Дж, 1000 калорий составляет килокалорию (ккал) и обозначается заглавной буквой С, когда используется для оценки энергетической ценности пищевых продуктов
Градус по Цельсию	Температурная шкала Цельсия (°C) (по имени Андерса Цельсия) называется также стоградусной шкалой, поскольку вода замерзает при 0 °C, а кипит при 100 °C.
Теплопроводность	Теплопроводностью называется передача тепла через плотную среду, при этом тепловая энергия передается за счет перехода энергии движения молекул к соседним молекулам. Металлы являются хорошими проводниками тепла, тогда как газы обладают низкой теплопроводностью. Окружающий человека воздух обеспечивает защиту тела от потери тепла посредством теплопроводности
Конвекция	Под конвекцией понимают передачу тепла через текучую среду, такую как воздух или вода. Механизм конвекции заключается в движении молекул в текучей среде, при этом «более теплые» молекулы поднимаются вверх, а «холодные» — вниз. Слой воздуха, расположенный рядом с поверхностью тела, нагревается за счет теплопроводности, становится менее плотным и поднимаясь, замещается новым воздухом. Таким образом, образующееся конвекционное течение уносит тепло от тела
Излучение	Все тела поглощают, отражают или испускают электромагнитную энергию (излучение) в определенной части спектра. Испускаемое излучение уносит энергию от предмета, что ведет к его остыванию. Если энергия поглощается другим объектом, то этот объект нагревается. Таким образом, излучение может передавать тепловую энергию между двумя объектами, которые не соприкасаются между собой
Скрытое тепло испарения	Количество тепла, необходимое для увеличения энергии жидкости и перевода ее из жидкого состояния в парообразное без изменения температуры, называется скрытым теплом испарения
Испарение	Потеря скрытого тепла происходит при испарении пота или других жидкостей с поверхности кожи. Количество теряемой энергии зависит от площади поверхности кожи, контактирующей с атмосферой
Критическая температура	Нейтральной температурой называют температуру окружающей среды, которая характеризуется минимальным потреблением кислорода. Критической температурой называют пороговую температуру окружающей среды, по достижении которой не одетый бодрствующий человек не может более поддерживать нормальное значение центральной температуры тела. Нижняя граница пределов терморегуляции (критическая температура) составляет 1 °C для взрослых, 23 °C для доношенных и 28 °C для недоношенных детей. В сравнении со взрослыми, границы терморегуляции для новорожденных детей сужены, поэтому температура воздуха в операционной для новорожденных должна поддерживаться на значениях не ниже 23 °C. Заметьте, что понятие «терморегуляторная зона» отличается от «термо-нейтральной зоны», в пределах которой нет необходимости активно регулировать температуру тела

Содержание

В условиях общей анестезии организм утрачивает способность к компенсации гипотермии, поскольку анестетики, воздействуя на гипоталамус, подавляют центральную терморегуляцию. Вызванная анестетиком вазодилатация ведет к перераспределению тепла из теплого центрального пространства к более холодным периферическим тканям.

Sri Rao

Assistant Professor

Niraja Rajan

Assistant Professor,
Department of
Anaesthesiology
Penn State College of
Medicine
PA 17033-085, USA

ВВЕДЕНИЕ

Даже умеренная центральная гипотермия может оказать неблагоприятное действие и причинить вред пациенту, поэтому во время общей анестезии необходимо контролировать центральную температуру тела и предпринимать активные меры для сохранения тепла. Доказано, что индуцированная гипотермия оказывает защитный эффект во время ишемии

сердца или головного мозга, поскольку системное охлаждение снижает метаболические потребности в кислороде. Несвоевременное выявление и устранение гипертермии на фоне сепсиса, гипертиреоза, злокачественной гипертермии, лекарственных и трансфузионных реакций может повлечь за собой угрожающие жизни физиологические нарушения.

Таблица 1. Нейтральные и критические температуры

Пациент	Нейтральная температура, °С	Критическая температура, °С
Недоношенный новорожденный	34	28
Доношенный новорожденный	32	23
Взрослый	28	1

ПРОДУКЦИЯ И ПОТЕРЯ ТЕПЛА

Люди относятся к теплокровным и активно поддерживают центральную температуру тела в узких пределах — 36,5–37,3 °С. Когда центральная температура тела сдвигается за эти границы на 0,5–0,8 °С, активируются различные терморегуляторные механизмы, направленные на возвращение температуры в нормальные рамки. Анестезия нарушает многие механизмы терморегуляции и вызывает периоперационную гипотермию, которая в свою очередь может привести к развитию тяжелых осложнений. Измерение температуры во время и после анестезии часто игнорируется. Понимание физиологических принципов терморегуляции и влияния на них анестезии позволяет с помощью простых методов поддерживать нормальную температуру тела в периоперационном периоде, предотвращая тем самым неблагоприятное воздействие гипотермии на пациентов.

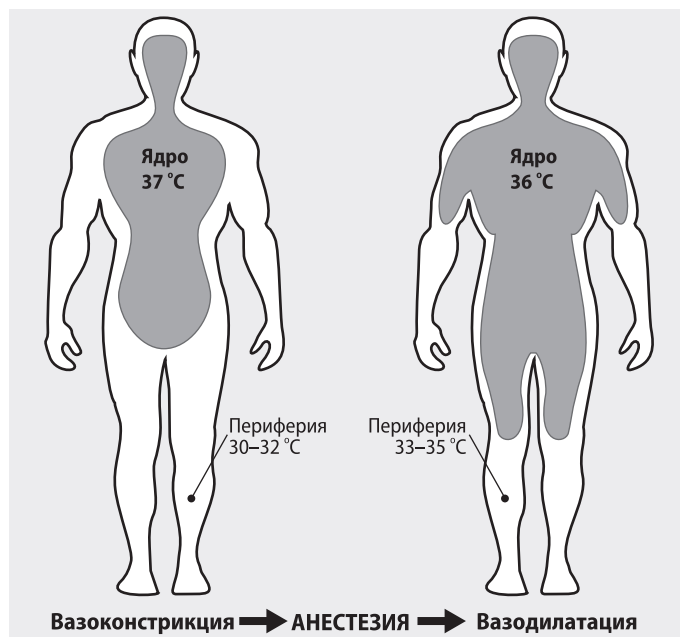
ФИЗИОЛОГИЯ

Для поддержания температуры в узких границах, обеспечивающих оптимальные условия для химических реакций на клеточном уровне, головной мозг использует механизм обратной отрицательной связи. Температура тела повышается при увеличении метаболической активности — самая низкая температура наблюдается во время сна, а самая высокая — днем. В утренние часы температура в ротовой полости взрослого обычно оставляет от 36,5 до 37,3 °С. У женщин фертильного возраста во время овуляции температура тела может увеличиваться на 1 °С под воздействием лютеинизирующего гормона.

Чтобы понять влияние анестетиков на процесс терморегуляции и природу различий температуры в разных частях тела, можно представить человеческое тело в виде модели, состоящей из двух пространств: центрального («ядро») и окружающего его периферического пространства (рисунок 1). К центральному пространству относятся основные органы грудной и брюшной полости и мозг, вмещающие две трети от общего тепла организма и поддерживающие температуру в узких пределах (от 36,6 до 37,4 °С). К периферическому пространству относятся конечности, кожа и подкожная клетчатка, которые содержат около одной трети общего тепла организма. Периферическая температура широко варьирует (от 0 до 40 °С) в зависимости от условий окружающей среды, но в большинстве случаев составляет 30–32 °С. Различие в 5–7 °С между центральной и периферической температурой тела поддерживается за счет констрикции сосудов, идущих к периферическим тканям.

Продукция тепла

Тепло образуется в результате нормальной метаболической активности. В организме в покое скорость основного обмена составляет около 40 ккал/м²/ч, что для

**Рисунок 1.** Влияние анестезии на тепловой баланс

В модели человеческого тела выделяют два пространства. Исходно центральное пространство значительно теплее, чем периферия. Общая и регионарная анестезия устраняют тоническую вазоконстрикцию, в результате чего тепло перераспределяется от центрального к периферическому термальному пространству и центральная температура снижается. Этим механизмом объясняется уменьшение центральной температуры тела на один °С в первые 30–60 минут после индукции анестезии. Вследствие повышения температуры периферических тканей температурный градиент между кожей и окружающей средой возрастает, а потеря тепла — увеличивается (С разрешения Doherty M и Buggy D. Thermoregulation. In: Hemmings & Hopkins, ed. *Foundations of Anesthesia*, 2nd Edition, Philadelphia: Elsevier; 2006: 809–826)

взрослого человека с весом 70 кг соответствует примерно 1700 ккал/сутки. Приблизительно две трети энергии, образующейся при метаболизме глюкозы, аминокислот и жиров, рассеивается в форме тепла, а оставшая часть сохраняется в виде химической энергии АТФ (аденозинтрифосфат). При метаболизме жира высвобождается почти в два раза больше энергии (9,3 ккал/г) по сравнению с глюкозой и аминокислотами (4,1 ккал/г).

Выработка тепла может быть увеличена при произвольной мышечной активности (упражнения), непроизвольной мышечной активности (дрожь) и за счет недрожательного термогенеза. При ознобе продукция тепла может увеличиваться в шесть раз, а при максимальной интенсивной физической нагрузке — в 20 раз.

В бурой жировой ткани вся энергия, образующаяся в процессе метаболизма, рассеивается в виде тепла без образования АТФ, обеспечивая так называемый недрожательный термогенез. Новорожденные не обладают большой мышечной массой, а поэтому недрожательный термогенез играет ключевую роль в образовании тепла.

Бурая жировая ткань хорошо васкуляризирована и характеризуется активной симпатической иннервацией. Как следствие, симпатическая блокада и ингаляционные анестетики блокируют недрожательный термогенез.

Детей отличает более высокая скорость метаболизма, при этом его активность стимулируется такими гормонами, как тироксин и гормон роста. В обычных условиях тепло тела сохраняется за счет тонической периферической вазоконстрикции.

Потеря тепла

Потеря тепла происходит за счет теплопроводности, конвекции и излучения тепла в окружающую среду, а также испарения пота.

Потеря тепла вследствие теплопроводности происходит при прямом контакте тела с объектом, имеющим меньшую температуру, и составляет всего 1–2% от общих потерь.

Рядом с кожей обычно создается слой воздуха, обеспечивающий изоляцию тела. Одежда увеличивает этот изолирующий слой и предотвращает потерю тепла в окружающую среду. Конвекционная потеря тепла возникает при движении ближнего к коже слоя воздуха, который уносит тепло от тела. В операционной с усиленным током воздуха конвекционные потери тепла могут составлять более 25% от общих потерь. Потери посредством конвекции зависят от площади открытой поверхности тела и потока воздуха. В качестве примера вспомните, что при одной и той же окружающей температуре ветреные дни воспринимаются более прохладными, чем безветренные.

Потеря тепла за счет испарения увеличивается в операционной при испарении растворов для обработки кожи, а также во время больших операций на открытой брюшной полости. Потеря тепла за счет испарения у недоношенных новорожденных выражена больше вследствие повышенной проницаемости кожи.

При излучении тепло переносится инфракрасными волнами от тела к более холодным окружающим объектам (не находящимся в физическом контакте с телом) и является основным механизмом потери тепла в окружающую среду. Почти 60% потерь тепла происходит именно за счет излучения. Интенсивность потери тепла пропорциональна температурной разнице между объектами в четвертой степени. При снижении температуры воздуха в операционной на 2 °C потеря тепла увеличивается в 16 (2⁴) раз.

В норме при дыхании теряется небольшое количество тепла, примерно 10% от общего значения, при этом 8% из них приходится на увлажнение вдыхаемого воздуха до 100% и два процента затрачивается на согревание воздуха. Во время анестезии вдыхаемый газ обычно сухой и тепло теряется как на увлажнение, так и на его согревание. Увлажнение вдыхаемого газа позволяет исключить этот путь. Расход тепловой энергии также уменьшается при проведении низкочастотной анестезии по полужакрытому контуру. Напротив, потери тепла становятся значимыми при использовании высокого потока свежей газовой смеси, особенно у маленьких детей.

Во время анестезии в операционной пациент теряет или получает тепло за счет комбинации механизмов теплопроводности, конвекции, излучения и испарения. Основным механизмом потери или получения тепла меняется во времени и зависит от стадии анестезии, температурного режима и влажности в операционной, кондиционирования воздуха, характеристик системы вентиляции (поток, скорость обмена). Потери также зависят от общей площади непокрытой поверхности тела,

вскрытия грудной или брюшной полости во время операции, использования активных методов охлаждения или согревания пациента, а также типа материала, которым закрыт пациент. Ткани могут быть непроницаемые (пластик, бумага) или проницаемые (тканое операционное белье).

Физиологическая регуляция

Центром терморегуляции является гипоталамус, который получает информацию от терморецепторов организма. Восприятие температуры осуществляется свободными нервными окончаниями в коже и подкожной клетчатке, которые реагируют на повышение или понижение температуры по отношению к центральной изменением интенсивности сигналов, поступающих в центральную нервную систему. Выделяют тепловые рецепторы, реагирующие на температуру в диапазоне 30–45 °C, и холодовые рецепторы (10–36 °C), причем на периферии холодовые рецепторы представлены в большем количестве, чем тепловые. Ощущение тепла или холода, вызванное изменением температуры, постепенно ослабевает в результате адаптации нейронов, которая возможна в пределах 20–40 °C. Кожные покровы обеспечивают около 20% общего потока температурной информации, поступающего в ЦНС, а остальная часть сигналов поступает от терморецепторов других органов. Интеграция полученной информации осуществляется в переднем гипоталамусе.

В заднем гипоталамусе происходит сравнение обработанной температурной информации с заданным значением температуры тела и при необходимости происходит запуск соответствующих реакций. Температура, при которой возникает ответная реакция, называется пороговой температурой. Значение пороговой температуры может изменяться в зависимости от пола, физической нагрузки, приема пищи, на фоне инфекции и действия некоторых препаратов. Пороговым значением для возникновения вазоконстрикции является 36,5 °C, для дрожи — 36,0 °C. Общая анестезия снижает температурный порог на 2–3 °C. Межпороговым интервалом называют интервал между значениями центральной температуры, при которых не запускаются терморегуляторные реакции. Этот интервал обычно составляет 0,2–0,5 °C, но общая анестезия может расширить его до 5 °C (рисунок 2).

При выходе температуры за пределы межпорогового интервала запускаются эфферентные реакции, направленные на увеличение продукции (дрожательный или недрожательный термогенез) и уменьшение потери тепла (вазоконстрикция) в ответ на холод или увеличение потери тепла (потоотделение и вазодилатация) в ответ на тепло.

Снижение центральной температуры ведет к повышению мышечного тонуса с последующим возникновением дрожи. Дрожью называется непроизвольная активность скелетной мускулатуры, возникающая при достижении центральной температурой тела холодового порога (36,0 °C). Дрожь позволяет удвоить теплопродукцию. Возникновение дрожи после анестезии оказывает

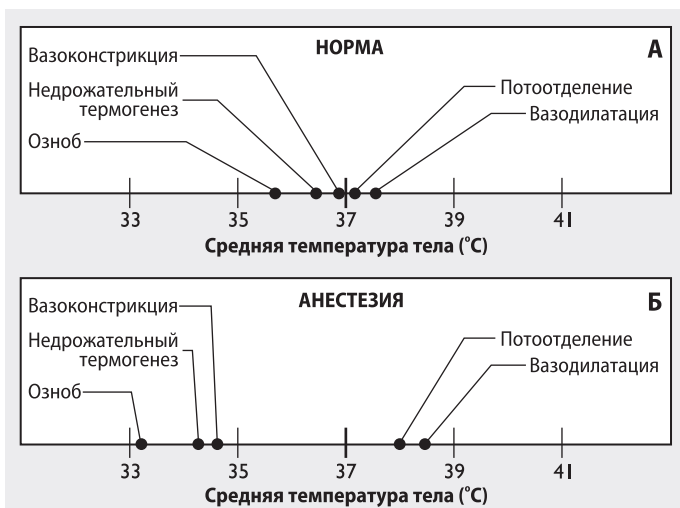


Рисунок 2. Пороговая температура запуска терморегуляторных эфферентных реакций

Порог возникновения реакции соответствует пересечению с осью х. **А** — норма: температурный интервал, в пределах которого автономные эфферентные реакции не активируются, составляет около 0,5 °С; **Б** — анестезия: пороговая температура активации холодных реакций (вазоконстрикция и дрожь) сдвигается влево, а для тепловых реакций (вазодилатация и потоотделение) — вправо. Температурный интервал, в пределах которого терморегуляторные реакции неактивны, увеличивается до 5 °С (Doherty M и Buggy D. *Thermoregulation*. In: Hemmings & Hopkins, ed. *Foundations of Anesthesia*, 2nd Edition, Philadelphia: Elsevier; 2006: 809–826)

неблагоприятное влияние на пациента и может усилить боль за счет непроизвольного сокращения мышц в зоне операции. Несмотря на повышение потребления кислорода при дрожи гипоксемия не развивается, при этом известно, что гипоксемия угнетает дрожь.

Петидин в дозе 0,3 мг/кг в/в позволяет прекратить дрожь после анестезии. Однако для лечения или в первую очередь для предотвращения гипотермии центральную температуру тела необходимо поднимать активными методами согревания.

ИЗМЕРЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ

Температура тела может быть измерена в различных точках, включая кожу подмышечной впадины (над подмышечной артерией), барабанную перепонку, ротовую полость, носоглотку, дистальную часть пищевода, прямую кишку, мочевой пузырь и легочную артерию. Центральную температуру можно измерить в носоглотке или нижней части пищевода. Пищеводный стетоскоп с термистором устанавливается в позицию, позволяющую идеально выслушивать звуки сердца и дыхания.

Измерение центральной температуры в прямой кишке и мочевом пузыре может давать неправильные значения, так как эти органы недостаточно хорошо кровоснабжаются, чтобы точно отражать изменения центральной температуры. Недавно стали доступны термометры, измеряющие температуру в зоне височной артерии (в области лба). Они позволяют получить более точные показатели по сравнению с измерением температуры в наружном слуховом проходе.

ЭФФЕКТЫ АНЕСТЕЗИИ

Общая анестезия обычно вызывает центральную гипотермию, которая развивается в три фазы. В первый

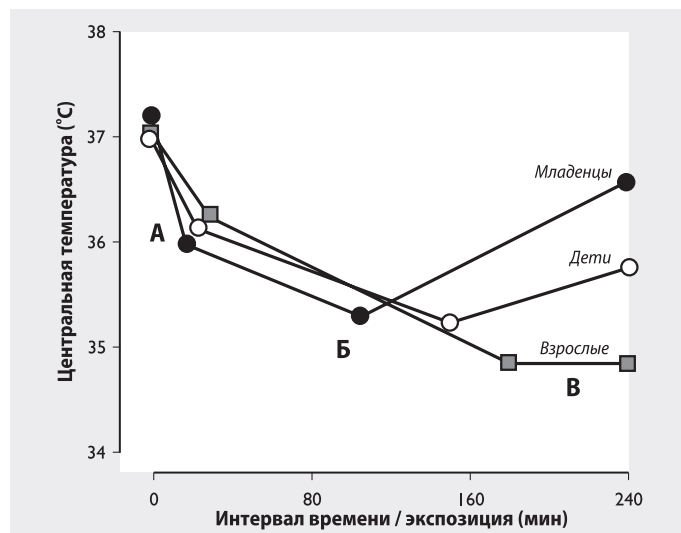


Рисунок 3. Модель потери тепла

Представлена типичная трехфазная модель потери тепла во время анестезии у грудных детей (закрашенные кружки), детей более старшего возраста (незакрашенные кружки) и взрослых (закрашенные квадраты): **А** — перераспределение тепла от центра к периферии после индукции анестезии; **Б** — потери тепла в окружающую среду; **В** — устойчивое состояние и согревание (Bissonnette & Ryan. *Temperature Regulation*. In: Cote, Todres, Goudsouzian, Ryan, eds. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children*, 3rd Edition, Philadelphia: Elsevier; 2001: 610–636)

час после индукции анестезии центральная температура быстро снижается на 1,0–1,5 °С вследствие перераспределения тепла из центра на периферию, обусловленного вазодилатацией под действием анестетиков. Скорость основного обмена во время анестезии уменьшается на 20–40%, а поэтому следующие 2–3 часа потери тепла могут превышать теплопродукцию, что ведет к постепенному снижению центральной температуры. В третьей фазе, когда пациенты достигают определенного уровня гипотермии и температура переступает через нижний температурный порог, развивается вазоконстрикция, при этом кривые потери и продукции тепла пересекаются. Эта фаза носит название «плато». Механизм развития гипотермии во время спинальной или эпидуральной анестезии в первые две фазы аналогичен таковому при общей анестезии. Однако вследствие блокады вазоконстрикции на фоне регионарной анестезии фаза плато может не наступить, что обуславливает риск развития тяжелой гипотермии (рисунок 3).

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОТЕРМИИ

Гипотермия оказывает неблагоприятное влияние на результаты лечения за счет повышения частоты ишемии миокарда и прочих кардиальных осложнений, аритмий, нарушений гемостаза, увеличения кровопотери и усиления послеоперационной дрожи. Легкая гипотермия сопровождается повышенным риском послеоперационного сепсиса, раневой инфекции, ведет к длительному посленаркозному пробуждению и увеличению сроков госпитализации.

Центральная гипотермия на уровне 34,5–35,9 °С повышает плазменную концентрацию катехоламинов, что ведет к артериальной гипертензии, повышенной возбудимости миокарда и может привести к ишемии миокарда и аритмиям. Нарушение функции тромбоцитов

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОТЕРМИИ

1. Дрожь в палате пробуждения.
2. Кардиальные осложнения.
3. Плохое заживление раны:
 - а) уменьшение доставки кислорода к тканям;
 - б) иммуносупрессия.
4. Отсроченное посленаркозное пробуждение вследствие замедления метаболизма препаратов:
 - а) продление нейромышечной блокады;
 - б) отсроченное посленаркозное пробуждение:
 - задержка выведения ингаляционных анестетиков,
 - рост плазменных концентраций пропофола и фентанила

и активация факторов свертывания при гипотермии ведет к нарушениям гемостаза, что может проявиться в виде увеличения кровопотери и потребности в гемотрансфузионной терапии.

Гипотермия может вызывать вазоконстрикцию сосудов кожи и подкожной клетчатки, в результате чего снижается доставка кислорода к тканям и возникают условия для плохого заживления раны и развития раневой инфекции. Легкая гипотермия напрямую нарушает иммунитет, подавляя продукцию антител В-клетками и снижая неспецифическую окислительную бактерицидную активность нейтрофилов.

Гипотермия замедляет метаболизм препаратов. При центральной температуре менее 35 °С длительность действия векурониума возрастает более чем в два раза. Растворимость ингаляционных анестетиков при гипотермии увеличивается, при этом значение МАК уменьшается на 5% с каждым градусом снижения центральной температуры. Плазменная концентрация пропофола возрастает на тридцать процентов при снижении центральной температуры на три градуса, а концентрация фентанила на пять процентов при каждом градусе уменьшения температуры. Как следствие, у пациентов с гипотермией могут увеличиваться сроки пробуждения после анестезии и длительность нахождения в палате посленаркозного наблюдения.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТЕРМИИ

Помните, что непосредственно перед операцией пациенты раздеты и плохо изолированы от окружающей среды. Они поддерживают свою центральную температуру за счет активной периферической вазоконстрикции. Индукция анестезии вызывает системную вазодилатацию и перераспределение тепла из центра («ядра») тела к периферии, в результате чего возникает дефицит тепла. Активное согревание периферических тканей перед операцией в течение одного часа с помощью обогревателя (источник теплового излучения или конвекционное согревание воздухом) позволяет выравнивать температуру периферического и центрального пространств, в результате чего после индукции анестезии переноса тепла на периферию не происходит. Вместе с тем быстрое согревание может привести к потоотделению.

Изоляция пациента от окружающей среды одним слоем ткани (полотняное покрывало) уменьшает потери тепла на 30% за счет сохранения прослойки воздуха между тканью и кожей. Вместе с тем усиление

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТЕРМИИ

1. Предоперационный период

- Теплая окружающая среда (температура выше критической).
- Закутанный как минимум одним слоем изолирующего материала пациент.

2. Интраоперационный период

- Согревание воздуха операционной.
- Закутывание пациента.
- При первой возможности — воздушное согревание.
- Матрац с циркулирующей теплой водой.
- Согревающие лампы для новорожденных.
- Подогретые в/в растворы при большом объеме инфузии.
- Согревание препаратов крови во время трансфузии.
- Согревание при искусственном кровообращении.
- Орошение операционного поля теплыми жидкостями.
 - Промывание операционной раны большими объемами жидкости.
 - Промывание брюшной или плевральной полостей.
 - Промывание мочевого пузыря при цистоскопии.

3. Послеоперационный период

- Принудительное воздушное согревание.
- Матрац с рециркулирующей теплой водой в ОИТ.
- Петидин (0,3 мг/кг в/в или в/м) при активном ознобе.

пассивной изоляции (дополнительные покрывала) немалого повышают эффективность сохранения тепла. После индукции анестезии тепло перераспределяется от центрального ядра к периферии, при этом активное согревание периферического пространства может обеспечивать переход тепла к центру и повышать центральную температуру. Для согревания периферических тканей может использоваться электрический обогреватель, нагревающий воздух и продувающий его с помощью вентилятора через специальные одноразовые покрывала, уложенные прямо на кожу пациента. Количество передаваемого пациенту тепла зависит от площади поверхности тела, покрытой этими покрывалами. Крайне важно помнить, что нельзя согревать ишемизированные ткани до восстановления в них кровотока (любая конечность под жгутом).

Внутривенное введение растворов комнатной температуры может уменьшить центральную температуру, несмотря на активное согревание пациента. Один литр внутривенного раствора может понизить центральную температуру тела приблизительно на 0,25 °С. Одна единица эритроцитарной массы, охлажденная до 4 °С, также уменьшает центральную температуру на 0,25 °С. Таким образом, при большом объеме инфузионной терапии необходимо подогревать растворы. Активное согревание растворов предотвращает гипотермию, но фактически не согревает пациента, за исключением быстрой трансфузии больших объемов крови.

Увлажнение вдыхаемой газовой смеси вносит небольшой вклад в активное согревание пациента, так как с дыханием теряется менее 10% метаболического тепла.

ЧАСТНЫЕ СИТУАЦИИ

Новорожденные и грудные дети

Грудные дети, особенно новорожденные и недоношенные, имеют очень высокий риск развития периферической гипотермии. Это обусловлено повышенным соотношением площади поверхности тела к его

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТЕРМИИ

1. Предоперационный период

- Парацетамол (*per os* или ректально).

2. Интраоперационный период

- Смоченная в холодной воде губка, расположенная над крупными сосудами шеи, паха и подмышечной впадины (над сонной, бедренной и подмышечной артериями).
- Активное охлаждение операционной.
- Принудительное воздушное охлаждение с помощью аппарата, продувающего холодный воздух через специальные покрывала (на туловище и/или конечностях).
- Матрац с циркулирующей холодной водой, расположенный над или под пациентом.
- Холодные растворы внутривенно.
- Охлаждение при помощи искусственного кровообращения.
- Ирригация холодными жидкостями (орошение желудка большими объемами холодного раствора через назогастральный зонд, промывание брюшной или плевральной полости, промывание мочевого пузыря с использованием цистоскопии).

3. Послеоперационный период

- Принудительное воздушное охлаждение.
- Матрац с циркулирующей водой в ОИТ.

объему, относительно малой толщиной кожи с минимальным изолирующим слоем жировой клетчатки и менее эффективными эфферентными реакциями на холод. Грудные дети младше трех месяцев не могут дрожать. Как основной механизм теплопродукции недрожательный термогенез увеличивает скорость метаболизма и потребление кислорода, тем самым повышая нагрузку на сердечно-легочную систему, что особенно значимо у детей с пороками сердца синего типа. Критическая температура, при которой раздетый грудной ребенок не теряет тепло в окружающую среду, выше, чем у взрослых. Окружающую температуру необходимо поддерживать на уровне 24 °С и выше, при этом новорожденные дети должны быть закутаны и транспортироваться в кувете. При индукции анестезии и пробуждении грудные дети должны лежать на подогреваемом одеяле или под источником теплового излучения. В ходе операции принудительное воздушное согревание, введение теплых внутривенных растворов, а также согревание и увлажнение дыхательной смеси позволяют уменьшить потери тепла.

Искусственное кровообращение

В кардиохирургии легкая наведенная гипотермия до 34 °С применяется для защиты миокарда, головного и спинного мозга. При 28 °С активность метаболизма мозга снижается на 50%. Для предотвращения повреждения головного мозга у пациентов с восстановлением спонтанного кровообращения после остановки сердца применяется активное охлаждение (на 24–48 часов).

Гипертермия

При бактериемии высвобождаемые микроорганизмами пирогены могут привести к выбросу цитокинов (интерлейкин-1), которые изменяют «настройки» гипоталамуса, в результате чего тепло задерживается (вазоконстрикция) и начинает образовываться в результате озноба. У пациентов с сепсисом лихорадка может сохраняться и во время анестезии, особенно если

хирургические манипуляции осуществляются в зоне инфицированных тканей. Причиной гипертермии иногда может быть тиреотоксический криз у пациентов с нераспознанным или некомпенсированным гипертиреозом. Сохранение тахикардии, гипертензии и гипертермии (температура > 38 °С), несмотря на адекватность анестезии, вызывает подозрение на наличие тиреотоксикоза.

Злокачественная гипертермия является редким врожденным генетическим нарушением, при котором использование определенных общих анестетиков может вызывать угрожающие жизни реакции. Развивается тахикардия, гипертензия, мышечная ригидность и бронхоспазм. Подъем температуры является более поздним признаком злокачественной гипертермии.

В странах с теплым климатом гипертермия может развиваться при отсутствии кондиционирования воздуха и закутывании пациентов непроницаемой тканью во время длительных процедур, особенно это касается детей и пациентов с исходной лихорадкой. В этих условиях для поддержания нормотермии необходимо активное охлаждение внутривенным вливанием холодных растворов и/или обдувание открытых частей тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологическая терморегуляция представляет собой многоуровневую систему контроля. Первоначальной реакцией на холод является вазоконстрикция, затем следует озноб. Анестезия снижает значение пороговой температуры возникновения этих реакций, облегчая отдачу тепла от центра к периферии за счет устранения тонической вазоконстрикции и уменьшая теплопродукцию вследствие снижения метаболической активности.

Легкая периоперационная гипотермия оказывает отрицательное влияние на результаты лечения, включая повышение частоты раневой инфекции и увеличение длительности нахождения в стационаре. В условиях холодного климата активное согревание пациента перед началом вмешательства предотвращает возникновение гипотермии. Анестезиологи играют активную роль в поддержании нормотермии у пациентов в периоперационном периоде и могут вносить большой вклад в достижение положительных результатов лечения.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. [Review Article] *Anesthesiology* 2008; **109**: 318–338.
2. Morgan GE, Mikhail MS and Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*, 4th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006.
3. Hemmings HH, Hopkins PM. *Foundations of Anesthesia: Basic Sciences for Clinical Practice*, 2nd edition. Mosby, 2005.
4. Inadvertent perioperative hypothermia. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guideline 65. <http://www.nice.org.uk/CG65>.
5. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. American Society of Anesthesiologists. <http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/02.pdf>.
6. Hannenberg AA, Sessler DI. Improving Perioperative Temperature Management. [Editorial] *Anesthesia & Analgesia* 2008. **107**:1454–1457.

Деконтаминация медицинского оборудования

Роджер Скилтон

E-mail: Bruce.McCormick@rdefn.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

Микробы (бактерии, грибки и вирусы) могут переноситься от одного больного к другому на поверхностях оборудования, если оно используется не индивидуально и не подвергается предварительной обработке. Возбудители инфекций также могут передаваться через поверхность кожи, а потому **мытьё рук** перед обследованием каждого больного является строго обязательной процедурой!

Микробы получают доступ к организму через открытые раны, вдыхание инфицированных выделений или при тесном контакте слизистых оболочек. Процесс, благодаря которому микроорганизмы передаются от одного пациента к другому, называется «*перекрестная инфекция*».

Очистка, дезинфекция и стерилизация — это методы, которые используются в процессе деконтаминации.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Очистка — процедура, направленная на устранение загрязнений, включая пыль, грязь, скопления микроорганизмов (биопленки. — *Прим. редактора*) и органических веществ (кровь, рвотные массы). Она является необходимым элементом подготовки к дезинфекции и стерилизации. В процессе очистки также устраняется органическая основа, обеспечивающая процветание микроорганизмов и их защиту.

Дезинфекция — процесс, используемый для снижения количества микроорганизмов, но не обязательно устраняет бактериальные споры. Этот процесс не обязательно уничтожает или удаляет все микроорганизмы, но снижает их число до уровня, безопасного для здоровья.

Стерилизация уничтожает все формы микробной жизни, включая бактериальные споры. Любой инструмент или медицинский прибор, вступающий в контакт с больным, является потенциальным источником инфицирования. Можно выделить три уровня риска, представленные в таблице 1.

МЕТОДИКИ ДЕЗИНФЕКЦИИ И СТЕРИЛИЗАЦИИ

Перед дезинфекцией или стерилизацией оборудование необходимо тщательно очистить от любой видимой грязи или выделений. Это включает промывание с водой и детергентом (мыло). При этом необходимо надевать защитную одежду (фартук, перчатки и маску).

Дезинфекция лучше всего достигается под действием влажного тепла. Например, кипячения в воде (100 °C в течение 10 минут) убивает все микроорганизмы за исключением некоторых бактериальных спор. Очень важно помнить, что температура, при которой кипит вода, снижается по мере повышения высоты над уровнем моря, при этом надо увеличивать время кипячения. Например, на высоте 4000 метров над уровнем моря, где кипение происходит при 86 °C, потребуется минимум 20 минут кипячения для дезинфекции. Важно отметить, что кипячение инструментария не позволяет достигнуть его стерилизации.

Дезинфекцию можно также осуществлять, используя различные химические вещества, однако они могут быть токсичными при контакте с кожей или вдыхании. Дезинфектанты могут вызвать коррозию и воспламениться, в связи с чем их используют только в защитной одежде (перчатки, фартук, маска). Химические дезинфектанты могут поставляться готовыми к употреблению или нуждаться в точном разведении до нужной концентрации. Следует помнить, что дезинфектанты могут терять активность со временем. Потеря активности происходит быстрее при высоких температурах и усиливается в присутствии загрязнений. При использовании дезинфектантов требуется определенная экспозиция (время выдержки).

СПЕКТР АКТИВНОСТИ ДЕЗИНФЕКТАНТОВ

Грамположительные бактерии (например, стафилококк) более чувствительны, чем грамотрицательные (например, *Pseudomonas*). Микобактерии и споры относительно резистентны. Инкапсулированные вирусы (ВИЧ) без труда уничтожаются большинством дезинфектантов, тогда как неинкапсулированные (Коксаки), как правило, более устойчивы.

Содержание

Деконтаминация медицинского оборудования включает уничтожение любых микроорганизмов, чтобы предотвратить инфицирование больных или медицинского персонала. Деконтаминация снижает риск перекрестного инфицирования и помогает продлить ресурс оборудования. Этот комплекс мероприятий исключительно важен для сдерживания внутрибольничной инфекции.

R. Skilton

Consultant Anaesthetist,
York District Hospital
York YO31 8NE, UK

Таблица 1. Уровень риска инструментария и оборудования

Высокий риск	Указывает на непосредственный контакт с поврежденной кожей или слизистыми. Инструменты вводятся в обычно стерильные полости организма, например, хирургические инструменты, иглы, мочевого или другие катетеры. <i>Требуется стерилизация</i>
Промежуточный риск	Подразумевает тесный контакт со слизистыми оболочками. Инструменты контактируют с особо вирулентными или легко передающимися микроорганизмами, например, респираторы, клинки ларингоскопов, эндотрахеальные и трахеостомические трубки, оро- и назо-трахеальные воздуховоды. <i>Требуется дезинфекция</i>
Низкий риск	Вступают в контакт только с нормальной, интактной кожей, например, стетоскопы или моечные раковины. <i>Как правило, необходима лишь очистка и сушка</i>

Споры

Споры грибов обычно легко уничтожаются дезинфектантами. Другие бактериальные споры (*Clostridia spp.*), напротив, устойчивы к большинству препаратов.

Бактерии туберкулеза

Бактерии туберкулеза более устойчивы к химическим дезинфектантам, чем любые другие. Их можно обезвредить при обработке 2% щелочным раствором глютаральдегида (Сайдекс, *Cidex*) с экспозицией 60 минут.

Вирусы

Вирусы гепатита В и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) инактивируются Сайдексом за 1–2 минуты, хотя для адекватного проникновения раствора в загрязненные предметы их надо погружать в него на 30 минут. Экспозиция в 70% этиловом спирте в течение 10 минут также эффективный метод вирусной дезинфекции. Сайдекс также уничтожает вирусы бешенства, лихорадки Ласса и других геморрагических лихорадок.

ХИМИЧЕСКИЕ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ РАСТВОРЫ

Чистые растворимые фенолы (*Stercol, Nycolin*) убивают большинство бактерий, включая возбудителей туберкулеза. Активность против вирусов ограничена.

Гипохлориты (*Presept, Milton*)

Обладают широким спектром активности против бактерий, грибков, вирусов и бактериальных спор. Их можно использовать для деконтаминации любых поверхностей, загрязненных кровью. Они вызывают коррозию металлов, поэтому при использовании необходимо строго соблюдать концентрацию. Инактивируются органическими веществами, распадаются при длительном хранении.

Спирты (метиловый, этиловый, изопропиловый)

Характеризуются хорошей активностью в отношении бактерий и вирусов. Спирты должны использоваться только после тщательной очистки дезинфицируемой поверхности от загрязнений.

Альдегиды (глутаревый альдегид и формальдегид)

Активны против бактерий, вирусов и грибов. Альдегиды медленно воздействуют на бактерии туберкулеза, а также оказывают раздражающее действие на глаза и кожные покровы.

СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Стерилизация может быть достигнута при помощи водяного пара, смеси пара и формальдегида, горячего воздуха, оксида этилена и ионизирующего излучения

(радиация). Наиболее распространено **автоклавирование**, которое подразумевает использование пара под давлением. Этот метод остается наиболее надежным способом стерилизации инструментов, при этом рекомендуемая температура составляет 134 °С в течение 3 минут или 121 °С в течение 15 минут.

Формальдегид раздражает глаза, дыхательные пути и кожу. Он также может абсорбироваться некоторыми материалами, а затем медленно выделяться с потенциально опасными последствиями.

Стерилизация **горячим воздухом** занимает длительное время, при этом инструменты должны выдерживать температуру более 160 °С в течение 2 часов и более.

Оксид этилена — бесцветный, токсичный газ. Он эффективно уничтожает любые микроорганизмы, не повреждая инструментарий и оборудование. Стерилизация может занимать от 2 до 24 часов, в связи с чем инструменты могут быть длительно недоступны. Стерилизация оксидом этилена — довольно дорогостоящий способ.

Стерилизация **радиоактивным излучением** используется в промышленных условиях и особенно удобна для стерилизации инструментов (или наборов инструментов) целыми партиями (упаковками). Облучение может вызвать серьезное повреждение материалов и не используется для повторных стерилизаций.

ОБЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ДЕКОНТАМИНАЦИИ

Дыхательная аппаратура

Дыхательная аппаратура не требует стерилизации, поскольку спорообразующие организмы не вызывают респираторных инфекций. Опасность инфицирования может быть уменьшена за счет ограничения конденсации в контуре аппаратов при помощи теплообменников, влагосборников, регулярной очистки и просушки клапанов и трубок.

Во многих лечебных учреждениях одноразовые дыхательные контуры недоступны, в связи с чем внутренний контур вентилятора приходится часто автоклавировать. Наружный контур (шланги) и увлажнители можно дезинфицировать в моечной машине при температуре не менее 71 °С в течение 3 минут. Наружный контур подлежит замене каждые двое суток или при подключении к респиратору другого больного. Подогреваемые увлажнители («водяная баня») необходимо очищать, высушивать и заполнять стерильной водой каждые 2–3 суток. После очистки небулайзера его следует ополаскивать этиловым спиртом, что повторяется в последующем каждые двое суток.

Лицевые наркозные маски следует мыть и очищать после каждого использования. Если это возможно, рекомендуется использование одноразовых лицевых масок.

Клинки ларингоскопов должны быть промыты после использования и дезинфицированы химическим путем (погружение в 70% этиловый спирт на 10 минут) или кипячением при 100 °С в течение 5 минут.

Эндотрахеальные трубки одноразового использования можно применять повторно при условии надлежащей очистки и дезинфекции. Термическая обработка с большой вероятностью вызовет повреждение материала и не применяется. Химическая дезинфекция достигается погружением трубок в 70% раствор алкоголя в течение 10 минут с последующим высушиванием. Для

дезинфекции не подходит 2% раствор глутарового альдегида, который абсорбируется пластиком и может впоследствии вызвать выраженное раздражение тканей.

Санационные катетеры нелегко очистить, но при устранении видимых загрязнений они могут быть дезинфицированы, как и эндотрахеальные трубки (70% этиловый спирт).

Инструменты, в частности, иглы и канюли (включая спинальные и эпидуральные иглы), все еще используются повторно во многих слаборазвитых странах, где поставки и финансовые условия крайне ограничены. После *исключительно тщательной промывки* их нужно стерилизовать. В большинстве наиболее надежным способом стерилизации является автоклавирование.

Пожары и взрывы в операционной

Бузато Г. А.

E-mail: Bruce.McCormick@rdefn.nhs.uk

ВВЕДЕНИЕ

Операционная считается потенциально опасным местом для возникновения пожаров и взрывов. Это обусловлено стечением ряда обстоятельств:

- наличие легковоспламеняющихся анестетиков и материалов;
- присутствие кислорода и/или закиси азота;
- наличие источников воспламенения (открытое пламя, искры).

ОКИСЛЕНИЕ

Основой всех воспламенений и взрывов является окисление, которое представляет собой химическую реакцию между веществом и кислородом. Атомы разделяются и перестраиваются, образуя новое соединение с выделением энергии, преимущественно в виде тепла, а также света, звука, давления и электричества. Это экзотермическая окислительная реакция. Окисление может происходить различными путями, представленными ниже.

Биологическое окисление

Глюкоза, подобно некоторым другим углеводам, окисляется в присутствии кислорода, потребляемого человеком, с выделением энергии (3700 ккал/кг). Это очень медленный и хорошо регулируемый процесс, проходящий при низкой и почти постоянной температуре посредством серии ферментативных реакций. Конечной точкой реакции является образование углекислого газа и воды, а также энергии, которая рассеивается в виде тепла или утилизируется в других реакциях.

Горение

Напротив, дерево может гореть при иных условиях, потребляя кислород и образуя точно такое же количество тепла, но за много более короткий период времени и при более высокой температуре. В контролируемых условиях горение можно использовать в печи для кипячения хирургических инструментов.

Топливо

Это вещества, способные при высоких температурах реагировать с кислородом, выделяя тепло. Многие горючие материалы, включая

алкоголь, ткань из хлопка, дерево и резину, присутствуют в операционной. Для того чтобы произошло полное сгорание, существует идеальная пропорция топлива и кислорода, которая носит название стехиометрическая смесь. Например, стехиометрическая смесь паров эфира с кислородом образуется при соединении 1,0 моля эфира (74 г) и 6,0 молей кислорода (192 г), что соответствует приблизительно 14% концентрации паров эфира в кислороде (см. приложение 1). В воздухе стехиометрическая концентрация эфира составляет 34%, в закиси азота — 8%.

В практической деятельности такие точные пропорции возникают редко. Когда концентрация топлива превышает идеальную, смесь называют *обогащенной*. При этом некоторое количество топлива остается несгоревшим или не полностью окисленным (например, до монооксида углерода или, в случае эфира, ацетальдегида). Когда концентрация топлива меньше идеальной, смесь называется *обедненной* — при ее окислении остается неволебованный кислород. При окислении сахара в условиях температуры тела или сжигании газа в печи в условиях значительно более высокой температуры реакция нормально протекает до тех пор, пока либо топливо, либо кислород не закончатся. Более того, существует баланс между вырабатываемой энергией и энергией, которая рассеивается (преимущественно тепло). Реакция, протекающая при почти постоянной температуре, называется изотермической реакцией. Когда энергия вырабатывается быстрее, чем рассеивается, тепло накапливается, и реакция может усилиться до точки взрыва.

Пламя

Обычно пламя остается привязанным к определенной точке и носит название «стационарное пламя» (например, огонь свечи, газовая горелка, спиртовая лампа). Более интересным явлением является распространяющееся пламя, которое возникает в бедной воздухом (1/10 от стехиометрической) смеси внутри трубы. Фронт пламени нагревает свежую смесь,

Содержание

В статье объясняется, каким образом возникают пожары и взрывы в операционной. Представлены необходимые меры предосторожности, своевременное соблюдение которых помогает предотвратить эти серьезные, а иногда и катастрофические происшествия. Следует помнить, что пожар или взрыв могут вызвать поражение или гибель пациента и персонала.

G. A. Busato
Gorizia, Italy

которая в свою очередь раскаляется и становится пламенем. Пламя перемещается вперед, оставляя позади продукты горения — этот режим распространения пламени называется дефлаграция и может стать очень опасным при условии контакта с взрывчатой смесью.

Весьма примечательным процессом является возникновение холодного пламени при окислении высокообогащенных смесей некоторых летучих агентов с воздухом. Эфир может служить источником холодного пламени в концентрации около 20–35%, нагреваясь при этом всего до 200 °С. Формируется небольшая зона окисления (истинного горения) с относительно низкой температурой и едва различимым светом. Холодное пламя распространяется вдоль смеси, в конце концов затухая. Вместе с тем холодное пламя опасно тем, что оно может служить мощным источником воспламенения при встрече с взрывчатой смесью. К тому же оно может оставаться невидимым до тех пор, пока не станет слишком поздно! Классическим примером является пролившийся на пол эфир. Так как эфир тяжелее воздуха, его пары не распространяются по всему объему воздуха помещения и образуют высокообогащенную смесь локально. Неисправная электрическая вилка может зажечь пары эфира с возникновением холодного пламени, которое перемещается вдоль пола, пока не достигнет взрывоопасной смеси, например, места выхода отработанных газов из наркозного аппарата, что влечет за собой взрыв.

Энергия активации

Для начала реакции необходима энергия, обычно тепло, которая называется энергией активации. Это может быть открытое пламя, искры, раскаленная электрическая плитка или нить накала. Необходимая для запуска реакции энергия активации сильно варьирует, но для смеси эфир/кислород она очень мала. На практике энергия активации соответствует температуре источника воспламенения, которая может быть измерена. Минимальная температура воспламенения для большинства горючих смесей паров анестетика в воздухе лежит в пределе значений между 400 и 500 °С. Обратите внимание, что в кислороде минимальная температура воспламенения приблизительно на 50 °С ниже. Вместе с тем холодное пламя в обогащенной смеси эфира в воздухе (20–35%) может возникнуть даже при низкой температуре около 200 °С.

Скорость реакции

Скорость реакции находится в прямой зависимости от величины энергии активации. Чем больше энергия активации, тем выше скорость реакции и вероятней возникновение взрыва. На вероятность и скорость реакции могут также влиять другие факторы.

Температура смеси

Согласно закону Аррениуса (*Arrhenius*) при увеличении начальной температуры на 10 °С скорость реакции удваивается. Если вырабатываемая в начале реакции энергия рассеивается только частично, небольшое количество остающегося тепла является достаточным, чтобы поднять температуру и тем самым увеличить

скорость реакции. При адекватном отведении тепла реакция может остановиться (например, в большом помещении). Возникающее при горении эфира в воздухе распространяющееся пламя внутри трубы может прогрессивно увеличивать температуру и давление, вызывая мощную дефлаграцию с взрывом трубы, особенно если конец ее закрыт. Богатая кислородом смесь в трубе может вызвать намного более сильный взрыв. К счастью, для этого требуется сочетание очень мощного возгорания и длинной трубы, чего не наблюдается в обычных наркозных аппаратах.

Пределы воспламеняемости

Если смесь становится избыточно обедненной, она более не может воспламениться. Нижний предел горючей концентрации для паров диэтилового эфира в воздухе или кислороде составляет 2,1 объемного % (об %). Также существует и верхний предел, по достижении которого концентрация топлива становится чрезмерной по отношению к количеству присутствующего кислорода. Верхний предел воспламеняемости для эфира в воздухе составляет 36 об %, а в кислороде — 82 об %.

ЗАКИСЬ АЗОТА

Хотя N₂O не участвует в биологических окислительных процессах, она является мощным окислителем. Закись азота хорошо поддерживает любой процесс горения. Было бы ошибочным считать, что, разбавив кислород закисью азота, можно предотвратить опасность возникновения пожара или взрыва. Закись азота столь же эффективно образует взрывчатые смеси, как и кислород.

ОСОБЕННОСТИ ПРИ АНЕСТЕЗИИ

Условия для возникновения пожаров и взрывов включают три обязательных компонента: горючее вещество, источник возгорания и кислород. Несмотря на подчеркнутые выше источники опасности, на практике пожары и взрывы возникают в операционной нечасто, что обусловлено внимательностью персонала, пониманием механизмов возгорания и выполнением соответствующих предосторожностей.

ВОСПЛАМЕНЯЮЩИЕСЯ ВЕЩЕСТВА В ОПЕРАЦИОННОЙ

Диэтиловый эфир

Эфир медленно горит в воздухе и плохо воспламеняется от искры. Смесью эфира с кислородом и/или закисью азота является взрывоопасной в интервале концентраций от приблизительно 1,5 об % до 40 об %. Максимальная взрывоопасность наблюдается при 15% концентрации в кислороде, поэтому нагретые до 300 °С предметы (это ниже температуры тускло-красного видимого накала) являются достаточными для возникновения невидимого пламени. Помните, что пары эфира тяжелее воздуха и опускаются вниз, распространяясь вдоль пола. Самоокисление эфира при хранении может усилить простое встряхивание бутылки и стать достаточным пусковым импульсом для взрыва. Чтобы снизить риск этого, к «анестезиологическому» или лабораторному эфиру добавляют антиоксиданты и хранят в темноте.

Хлорэтил

Хлорэтил легко воспламеняется и взрывается в смеси с кислородом, N₂O или воздухом при стехиометрических концентрациях 25 об %, 14 об % и 6,5 об % соответственно. Для этого анестетика характерен узкий интервал между верхним и нижним пределами воспламеняемости. Хлорэтил крайне пожаро- и взрывоопасен.

Смазочные материалы на основе нефтепродуктов

Резкое повышение давления в ограниченном пространстве, например в редукторе или манометре, может генерировать достаточное количество тепла для возгорания смазки и возникновения взрыва.

Алкоголь

Алкоголь очень хорошо горит практически невидимым пламенем. Он способен легко пропитывать операционное белье или тампоны, которые могут воспламениться от искры диатермии, особенно в присутствии кислорода или закиси азота.

Естественные газы

Естественные кишечные газы (главным образом метан или водород) или анестезирующие газы во внутренних полостях тела (кишечник, альвеолы) также могут взорваться или загореться при диатермии.

Пропан, бутан или другие нефтяные газы для горелок, печей, ламп являются очень частыми источниками пожаров в бытовых помещениях и операционных.

Современные ингаляционные анестетики

Ни один из этих препаратов (десфлюран, изофлюран, севофлюран) не является горючим, однако они не всегда доступны и дорого стоят. Галотан, дешевый и доступный препарат, так же не горит, как и азеотропная смесь (смесь 66% галотана и 34% эфира — см. приложение 3).

ИСТОЧНИКИ ЗАЖИГАНИЯ В ОПЕРАЦИОННОЙ

Внешние источники огня

Любой вид открытого пламени от свечей, плиток, спичек, горящих ламп и т. п. Вероятность поджога относительно невелика.

Раскаленные провода и поверхности

Электрокоагуляция, электрические печи, спирометры (датчики потока) с разогреваемой нитью, электрические лампочки (особенно используемые в эндоскопах или современные галогеновые лампы), тлеющий табачный пепел могут служить источником воспламенения.

Электрохирургические приборы

Электрохирургические приборы являются мощными источниками энергии воспламенения в виде искр, электрической дуги или тепла внутри приборов. Играют роль неисправность оборудования, искрящие ножные выключатели, искры при диатермии. Искрение также встречается и в нормально функционирующих выключателях или при извлечении электрической вилки из розетки. Плохой электрический контакт вызывает не только нагревание проводов и/или образование дуг, но может стать причиной самовозгорания прибора.

Статическое электричество

Статическое электричество может представлять опасность, хотя она уменьшается по мере повышения влажности воздуха. Полное антистатическое оснащение операционной является идеальным, но трудным для реализации вариантом. Риск возгорания может быть снижен при помощи простейших мер безопасности, таких как использование в дыхательном контуре антистатических шлангов из черной резины и удаление отработанных газов из операционной.

Энергия сжатия

Поступающий из баллонов под высоким давлением газ может воспламенить смазку.

ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ В ОПЕРАЦИОННОЙ

Анестезирующая смесь не должна выходить за пределы дыхательного контура!

Избегайте открытой масочной анестезии.

- Если используется масочная анестезия, голова не покрыта операционным бельем, а комната хорошо вентилируется, опасным считается пространство в пределах 25–30 см от любой части головы пациента. Крайне опасным является распространение горячих газов под бельем к источнику диатермии.

При возможности выполняйте интубацию трахеи или устанавливайте ларингеальную маску.

- Используйте полузакрытые дыхательные системы (например, испаритель Penlon ЕМО или аппарат Tri-Service), содержащие испаритель эфира.

Обеспечьте хорошую вентиляцию операционной.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Основные химические термины и факты

$2\text{H}_2 + \text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O} + 116 \text{ ккал.}$

Два моля (2 г) водорода (H₂) и один моль (32 г) кислорода (O₂) образуют два моля (36 г) воды (H₂O) и 116 ккал энергии.

Атомный вес

Вес атома элемента относительно веса атома водорода, который в этом случае является единицей отсчета. Атом кислорода тяжелее атома водорода в 16 раз, при этом атомный вес кислорода — 16. Другие примеры: углерод — 12, азот — 14, натрий — 23.

Молекулярный вес

Сумма атомного веса элементов соединения. Например, молекула кислорода (в газе) образована двумя атомами, при этом ее молекулярный вес равен $16 \times 2 = 32$; закись азота (N₂O): $(14 \times 2) + 16 = 44$; диэтиловый эфир (C₄H₁₀O): $(12 \times 4) + (10 \times 1) + 16 = 74$.

Моль

Молекулярный вес в граммах: 1 моль кислорода = 32 г; 1 моль эфира = 74 г. Один моль любого вещества содержит одинаковое количество молекул. Один моль любого газа занимает объем 22,4 литра при стандартной температуре и давлении (0 °C или 273 градуса Кельвина; 760 мм рт. ст.).

Горение

При полном сгорании происходит следующая реакция:

1 моль топлива + X моль кислорода = продукты горения (CO₂ и H₂O) + энергия (тепло, свет и т. п.).

X — точное количество молей кислорода, которое требуется для полного окисления одного моля топлива.

Плотность

Плотность паров эфира в 2,5 раза больше, чем плотность воздуха.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Дилемма «эфир и кислород»

И по сей день диэтиловый эфир считается ценным ингаляционным анестетиком, так как он нетоксичен, высокоэффективен и дешев. Неслучайно его продолжают широко использовать во многих лечебных учреждениях мира. Однако есть и трудности: как и любой анестетик, эфир ухудшает газообмен, в связи с чем во время анестезии может потребоваться концентрация кислорода выше 21% (на фоне вспомогательной и контролируемой вентиляции). При этом использование дополнительного кислорода увеличивает опасность пожара и взрыва.

- В хорошо вентилируемой комнате смесь быстро разбавляется до безопасной концентрации сразу же после выхода через клапан из дыхательного контура.

Используйте систему отведения газов.

- Система должна быть соединена с экспираторным клапаном дыхательного контура, чтобы отводить «отработанную» смесь за пределы операционной.

Определите «зоны риска» воспламенения и взрыва

- Понятие «зоны риска» воспламенения или взрыва было введено Ассоциацией анестезиологов Великобритании и Ирландии в 1971 году и подразумевает «пространство на расстоянии 25 см вокруг любой части наркозного аппарата...». Опасность утечки газа всегда сохраняется, но надлежащее техническое обслуживание наркозного аппарата помогает уменьшить их вероятность и интенсивность. Потенциальные источники воспламенения должны быть вынесены за пределы «зоны риска».

Диатермия

Диатермию безопасно использовать с эфиром или O₂ при условии, что вы не работаете на голове, шее или легких. Применение диатермии вне этих областей характеризуется очень маленьким риском возгорания.

Смеси эфира и кислорода

Кислород может потребоваться для поддержания у пациента в ходе анестезии адекватной оксигенации (приложение 2). При определенных условиях смесь эфира и кислорода может взрываться, тогда как смесь эфира и воздуха только горит. Сочетание эфира, кислорода и диатермии является исключительно опасным — такое сочетание ни при каких условиях не должно создаваться! Нужно прекратить подачу или кислорода, или эфира либо отказаться от диатермии.

Как свести к минимуму опасность воспламенения

- Использовать кислород только в том количестве (концентрации), которое необходимо для поддержания минимально безопасного уровня оксигенации.
- Если возможно, не применять горючие препараты.
- Хранить запасы воспламеняющихся веществ вне операционной, в безопасном месте.
- Газы и смазочные материалы необходимо держать вне операционной — вне доступа пламени.
- Избегать применения закиси азота.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Азеотропная смесь

Смешанные вместе в отношении 66% : 34% галотан и диэтиловый эфир образуют «Азеотроп», или смесь, в которой молекулы формируют свободные водородные связи и не могут быть разделены диссильацией, несмотря на различие кривых испарения.

Для азеотропной смеси можно применять галотановый испаритель. Пригодная для клинического использования концентрация препарата также близка к галотану и составляет около 1,5%. В сравнении с эфиром индукция и восстановление после наркоза проходят быстрее, без неприятных ощущений. Благодаря наличию эфира в смеси, азеотропная смесь сохраняет мощные анальгетические и релаксирующие свойства и обеспечивает стабильность сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Азеотропная смесь не взрывается и может легко транспортироваться и храниться, горит в кислороде только при концентрации выше 10%.

Азеотропная смесь лучшим образом сочетает положительные свойства обоих составляющих его анестетиков, но, к сожалению, не получила вполне заслуженного признания. Возможно, это обусловлено недостаточной разработкой методов анестезии в развивающихся странах, в то время как анестезиологи в богатых странах погружены с головой в обилие новых препаратов.

- Не смазывать редукторы, манометры или другие детали, использующиеся с баллонами с O₂ или N₂O.
- Обеспечьте вентиляцию с максимально частой сменной воздуха, что позволит снизить концентрацию любых воспламеняющихся или взрывчатых смесей. Обратите внимание, что бытовые воздушные кондиционеры не обеспечивают воздухообмен и сами могут стать источниками воспламенения.

Защита от источников воспламенения

1. Держите мониторы, другие электрические приборы и инструменты на 1,5 м выше пола и на безопасной дистанции от головы пациента (более 25 см).
2. Остерегайтесь диатермии! Нельзя допускать контакта анестезирующих газов как с электродами, так и с педальными выключателями. Помните, что анестетики могут пропитать операционное белье в области хирургического поля.
3. Держите все ненужные электрические приборы вне операционной. Концентратор кислорода может располагаться на некотором расстоянии от наркозного аппарата и соединяться шлангом любой длины и диаметром 1 см. Наконец, он может быть подвешен на стене в 1,5 м от пола.
4. Все оборудование должно быть правильно заземлено в одной точке (не к водопроводной трубе!) кабелями большого диаметра и не должно быть жестко прикреплено к полу.
5. Любой аппарат ИВЛ должен быть устойчив к пламени и взрыву.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Macintosh R, Mushin WW and Epstein HG: Physics for the Anaesthetist (including a section on Explosions) Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1963.
2. Scurr C, Feldman S and Soni N: Scientific Foundations of Anaesthesia (The basis of intensive care) 4th edition, Heinemann Medical Books, Oxford 1990.

Тесты для самопроверки

Возможны один или несколько вариантов ответов

ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ I (ФИЗИОЛОГИЯ)

- Сердечный выброс — это:**
 - объем крови, изгоняемый сердцем за одну минуту;
 - количество крови, выбрасываемое сердцем за одно сокращение;
 - объем крови, протекающий через легкие.
- Наиболее часто постнагрузку соотносят со следующим показателем:**
 - внутригрудное давление;
 - конечно-диастолическое давление в левом предсердии;
 - системное сосудистое сопротивление.
- Согласно закону Старлинга ударный объем определяется следующим показателем:**
 - частота сердечных сокращений;
 - объем левого желудочка;
 - комплаинс миокарда;
 - конечно-диастолическая длина волокна миокарда;
 - центральное венозное давление.
- Потенциал действия запускает следующий процесс:**
 - реполяризацию;
 - деполяризацию.
- Во время абсолютного рефрактерного периода:**
 - удлиняется диастола;
 - уменьшается ЧСС;
 - сердце невосприимчиво к стимулам;
 - увеличивается ЧСС.
- Коронарный кровоток в артериях левой половины сердца преобладает в следующую фазу:**
 - систола желудочков;
 - диастола желудочков;
 - систола предсердий.
- Центральные хеморецепторы дыхательного центра реагируют на следующие факторы:**
 - изменение рН ликвора;
 - снижение парциального давления кислорода в ликворе;
 - изменение активности каротидных телец.
- Благодаря поверхностному натяжению в альвеолах:**
 - снижается градиент онкотических давлений на границе кровь—интерстиций;
 - снижается давление в альвеолах;
 - снижается комплаинс легких.
- Отметьте верные утверждения в отношении динамической гиперинфляции:**
 - возникает на фоне гиповентиляции;
 - всегда сопровождается гиперкапнией;
 - возникает на фоне бронхообструкции.
- Кислородный каскад описывает следующий процесс:**
 - снижение парциального давления кислорода на пути от верхних дыхательных путей до митохондрий;
 - транспорт кислорода через альвеолокапиллярный барьер;
 - взаимосвязь между парциальным давлением кислорода и насыщением артериальной крови кислородом.
- Десатурация физической нагрузки обусловлена следующим процессом:**
 - смещением кривой диссоциации оксигемоглобина влево;
 - снижением продолжительности контакта эритроцитов с альвеолой;
 - увеличением потребления кислорода периферическими тканями.
- Доставку кислорода определяют следующие факторы:**
 - сердечный выброс;
 - концентрация гемоглобина;
 - среднее артериальное давление;
 - насыщение артериальной крови O_2 ;
 - насыщение венозной крови кислородом.
- Развитие абсорбционных ателектазов связано с:**
 - использованием высоких фракций кислорода;
 - гипоксической легочной вазоконстрикцией;
 - диффузионной гипоксией.

Ответы на тесты представлены на стр. 234.

- 14. Большая часть углекислого газа переносится в следующем виде:**
- в растворенном виде;
 - в виде угольной кислоты;
 - в связанном с белками виде.
- 15. Гипервентиляция обеспечивает:**
- компенсацию метаболического ацидоза;
 - задержку бикарбоната в организме;
 - дилатацию церебральных сосудов.
- 16. При шунтировании крови в легких:**
- элиминация углекислого газа ухудшается в большей мере, чем оксигенация;
 - оксигенация и элиминация CO_2 ухудшаются равнозначно;
 - элиминация CO_2 увеличивается больше, чем оксигенация (эффект Бора);
 - оксигенация ухудшается в большей мере, чем элиминация углекислого газа.
- 17. Церебральное перфузионное давление — это:**
- разность среднего артериального давления и систолического артериального давления;
 - разность систолического артериального давления и давления ликвора;
 - разность среднего артериального давления и внутричерепного давления;
 - разность внутричерепного давления и пульсового артериального давления.
- 18. Гиперкапния оказывает следующие эффекты:**
- снижение продукции ликвора;
 - снижение внутричерепного давления;
 - вазоконстрикцию сосудов головного мозга;
 - увеличение мозгового кровотока;
 - увеличение внутричерепного давления.
- 19. Для острой внутричерепной гипертензии характерны следующие признаки:**
- гипервентиляция;
 - артериальная гипертензия;
 - полиурия;
 - брадикардия;
 - повышение секреции ликвора.
- 20. Рефлекс Бэйнбриджа:**
- увеличение ЧСС при увеличении давления в предсердиях;
 - увеличение ЧСС при снижении давления в предсердиях;
 - уменьшение ЧСС при увеличении давления в предсердиях;
 - уменьшение ЧСС при снижении давления в предсердиях.
- 21. Симпатические преганглионарные волокна:**
- короче постганглионарных нервных волокон;
 - длиннее постганглионарных нервных волокон;
 - секретируют норадреналин;
 - секретируют ацетилхолин.
- 22. При стимуляции α -адренорецепторов возможны следующие эффекты:**
- положительный инотропный эффект;
 - вазоконстрикция;
 - вазодилатация;
 - седация.
- 23. При раздражении М-холинорецепторов возможны следующие эффекты:**
- вазодилатация;
 - отрицательный хронотропный эффект;
 - ослабление секреции желез;
 - усиление перистальтики кишечника.
- 24. В отношении ацетилхолинэстера следующие утверждения верны:**
- это фермент, который отвечает за синтез ацетилхолина;
 - это фермент, который отвечает за гидролиз ацетилхолина;
 - это фермент, который отвечает за деполяризацию концевой пластинки.
- 25. Какой объем 0,9 % раствора NaCl остается в сосудистом русле через час после введения:**
- 90%;
 - 50%;
 - 40%;
 - 25%.
- 26. Гипернатриемия может быть вызвана следующими причинами:**
- наличием в плазме высокоосмолярных веществ (алкоголь, мочевины);
 - развитием центрального несахарного диабета;
 - гиперсекрецией АДГ;
 - введением солей калия.
- 27. Гипокалиемия может развиваться вследствие:**
- диареи;
 - введения катехоламинов;
 - рвоты;
 - почечной недостаточности.
- 28. Плазменную концентрацию калия могут снизить следующие препараты:**
- кальция хлорид;
 - сальбутамол;
 - бикарбонат натрия;
 - инсулин;
 - глюкогон.
- 29. Антидиуретический гормон (АДГ) вызывает следующие эффекты:**
- усиление реабсорбции воды из канальцев;
 - усиление экскреции воды из собирательных трубочек;
 - концентрирование мочи.
- 30. Гормоны щитовидной железы отвечают за следующие процессы:**
- миелинизация нервной системы у детей;
 - снижение теплопродукции при лихорадке;
 - синтез эритропоэтина в почках;
 - секреция желез внешней секреции.

31. **Глюкокортикоиды вызывают следующие эффекты:**
 а) стимуляция глюконеогенеза;
 б) повышение продукции антител;
 в) противовоспалительный эффект.
32. **Нестероидные противовоспалительные препараты:**
 а) снижают скорость клубочковой фильтрации;
 б) не влияют на скорость клубочковой фильтрации;
 в) увеличивают скорость клубочковой фильтрации, но при этом приводят к некрозу канальцев.
33. **Выберите верные утверждения в отношении ангиотензина-I:**
 а) превращение в ангиотензин-II замедляется при гипотензии;
 б) превращается в ангиотензин-II под действием АПФ;
 в) превращается в ангиотензин-II в легких;
 г) превращается в ангиотензин-II в почках.
34. **Хроническая гипокалиемия может приводить к следующим нарушениям:**
 а) метаболический алкалоз;
 б) метаболический ацидоз;
 в) гипоальбуминемия.
35. **При расщеплении аминокислот в печени образуются следующие соединения:**
 а) мочевины;
 б) мочевины;
 в) креатинина;
 г) билирубина.
36. **Гипокоагуляция может быть обусловлена следующими причинами:**
 а) нарушением синтетической функции печени;
 б) недостатком витамина К в пище;
 в) портальной гипертензией.
37. **Свободный билирубин:**
 а) связан с глюкуроновой кислотой;
 б) связан с альбумином.
38. **Трансдукция — это:**
 а) модуляция нервного импульса в соматосенсорных зонах коры головного мозга;
 б) механизм передачи электрических сигналов из спинного мозга в головной мозг;
 в) выработка электрических сигналов в свободных нервных окончаниях.
39. **Сенситизация обуславливает следующий эффект:**
 а) замедление трансмиссии электрических сигналов из спинного мозга к головному;
 б) дискретную локализацию боли;
 в) усиление чувствительности ноцицепторов и их нейронов при повторном раздражении.
40. **Миелинизированные А-δ-волокна отвечают за передачу следующего вида болевых ощущений:**
 а) «первичную боль» с четкой локализацией;
 б) «вторичную боль» с нечеткой локализацией.
 в) «первичную боль» с нечеткой локализацией;
 г) «вторичную боль» с четкой локализацией.
41. **Отметьте верные утверждения в отношении изменений при беременности:**
 а) гемодилюция и снижение концентрации гемоглобина;
 б) развитие лейкоцитоза после родов;
 в) повышение давления за счет увеличения объема циркулирующей крови.
42. **Синдром нижней полой вены во время беременности проявляется следующими признаками:**
 а) гипотензия в положении на спине;
 б) протеинурия;
 в) гипоксия плода.
43. **Для беременности характерны следующие изменения:**
 а) увеличение функциональной остаточной емкости легких;
 б) рост давления в желудке;
 в) гипокоагуляция.
44. **У беременных женщин (по сравнению с небеременными):**
 а) плазменная концентрация мочевины и креатинина выше;
 б) глюкозурия (1–10 г/сутки) и/или протеинурия (до 300 мг/сутки) являются вариантом нормы;
 в) при использовании ингаляционных анестетиков анестезия развивается быстрее;
 г) период полувыведения внутривенных анестетиков короче.
45. **К недыхательным функциям легких относятся:**
 а) фильтрация микросгустков;
 б) газообмен;
 в) выработка норадреналина и брадикинина;
 г) препятствие активации ангиотензина-II (биологическое ингибирование АПФ).

ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ II (ФАРМАКОЛОГИЯ)

46. **Моль — это количество вещества:**
 а) содержащее такое же количество молекул, сколько содержится в 12 граммах углерода;
 б) содержащее такое же количество молекул, сколько содержится в 1 литре воды;
 в) содержащее приблизительно $6,5 \times 10^9$ молекул вещества.
47. **В 1 мл 0,1% раствора адреналина содержится:**
 а) 0,1 мг;
 б) 1 мг;
 в) 10 мг;
 г) 1000 мг.
48. **Трансмембранный перенос препарата происходит более быстро при следующих условиях:**
 а) низкая степень ионизации;
 б) низкая молекулярная масса;
 в) низкая растворимость в липидах;
 г) низкий градиент концентрации.
49. **По показателю рН лидокаин относится к:**
 а) слабым кислотам;
 б) слабым основаниям.

50. **Описанием процессов, за счет которых препарат, поступающий в организм, реализует свой лечебный эффект, занимается следующий раздел фармакологии:**
- фармакодинамика;
 - фармакокинетика.
51. **Препарат, не демонстрирующий активности при связывании, но предотвращающий активацию рецептора от каких-либо воздействий, является по отношению к данному рецептору:**
- агонистом;
 - антагонистом;
 - частичным агонистом.
52. **При неконкурентном антагонизме в присутствии антагониста (препарат А) дополнительное введение агониста (препарат Б) приведет к следующему эффекту:**
- максимальному эффекту препарата Б;
 - уменьшению эффекта препарата Б;
 - максимальный эффект препарата Б недостижим.
53. **При необратимом конкурентном антагонизме в присутствии антагониста (препарат А) введение дополнительной дозы агониста (препарат Б) приведет к следующему эффекту:**
- достижению максимального эффекта препарата Б;
 - уменьшению эффекта препарата Б;
 - невозможности достижения максимального эффекта препарата Б.
54. **Следующие пары представляют собой комплекс «препарат–мишень»:**
- лидокаин–рецептор;
 - адреналин–рецептор;
 - омепразол–ионный канал;
 - неостигмин–фермент.
55. **В связи с тахифилаксией эффекты эфедрина:**
- усиливаются;
 - ослабляются;
 - не изменяются.
56. **При стимуляции β_2 -адренорецепторов следующие эффекты НЕ характерны:**
- дилатация сосудов скелетных мышц;
 - бронхоконстрикция;
 - мидриаз;
 - положительный инотропный эффект.
57. **Атропин вызывает следующие эффекты:**
- повышенное потоотделение и саливацию;
 - тахикардию;
 - бронходилатацию;
 - миоз.
58. **К β_2 -адреномиметикам относятся следующий из нижеперечисленных препаратов:**
- ипратропиум;
 - пропранолол;
 - сальбутамол;
 - допамин.
59. **При скорости введения 5 мкг/кг/мин добутамин преимущественно действует на следующие типы рецепторов:**
- α -рецепторы;
 - β -рецепторы;
 - допаминовые (D) рецепторы.
60. **К агонистам α_1 -рецепторов относятся следующие препараты:**
- норадреналин;
 - клофелин;
 - мезатон;
 - эфедрин.
61. **Ингибиторы АХЭ вызывают следующие эффекты:**
- укорочение нервно-мышечного блока, вызванного деполаризующими миорелаксантами;
 - брадикардия;
 - уменьшение потоотделения и саливации;
 - бронхоконстрикция.
62. **Антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать следующие эффекты:**
- усиление активности гладкой мускулатуры кишечника;
 - подавление рвоты, вызванной вестибулярными расстройствами;
 - брадикардия;
 - тахикардия.
63. **Обычная доза тиопентала натрия для индукции анестезии составляет:**
- 0,5–1,5 мг/кг массы тела;
 - 2–2,5 мг/кг массы тела;
 - 4–5 мг/кг массы тела;
 - 3–12 мг/кг массы тела.
64. **Обычная доза пропофола для индукции анестезии составляет:**
- 0,5–1,5 мг/кг массы тела;
 - 2–2,5 мг/кг массы тела;
 - 4–5 мг/кг массы тела;
 - 3–12 мг/кг массы тела.
65. **Стандартная доза кетамина для индукции анестезии составляет:**
- 0,5–1,5 мг/кг массы тела;
 - 2–2,5 мг/кг массы тела;
 - 4–5 мг/кг массы тела;
 - 3–12 мг/кг массы тела.
66. **Среди перечисленных препаратов бронходилатацию вызывает:**
- диазепам;
 - пропофол;
 - тиопентал;
 - кетамин;
 - ни один из вышеперечисленных.
67. **Наиболее выраженным вазодилатирующим эффектом обладает:**
- диазепам;
 - пропофол;
 - тиопентал;
 - кетамин.

- 68. Отметьте верные утверждения:**
- а) тиопентал надежно угнетает рефлекс дыхательных путей;
 - б) пропофол не рекомендуется использовать при бронхиальной астме;
 - в) кетамин слабо действует на дыхательный центр;
 - г) флумазенил может вызвать судороги.
- 69. Какие препараты можно использовать при анестезии у больного с черепно-мозговой травмой:**
- а) кетамин, так как он увеличивает мозговой кровоток;
 - б) тиопентал, так как он снижает потребность клеток головного мозга в кислороде;
 - в) пропофол, поскольку он снижает внутричерепное давление;
 - г) все из вышеперечисленных (а, б, в).
- 70. При индукции анестезии у пациента с шоком предпочтение следует отдать следующему анестетику:**
- а) кетамин;
 - б) тиопентал;
 - в) малым дозам пропофола.
- 71. Антагонистом бензодиазепиновых рецепторов является следующий препарат:**
- а) кетамин;
 - б) диазепам;
 - в) мидазолам;
 - г) флумазенил;
 - д) физостигмин.
- 72. Минимальная альвеолярная концентрация анестетика (МАК) предотвращает реакцию на хирургический стимул у следующей части пациентов:**
- а) 85%;
 - б) 100%;
 - в) 50%;
 - г) 75% женщин и 65% мужчин.
- 73. При ингаляционной анестезии усиление альвеолярной вентиляции приводит к следующим эффектам:**
- а) росту парциального давления анестетика в альвеолах;
 - б) снижению парциального давления анестетика в альвеолах;
 - в) снижению концентрации анестетика в ткани мозга;
 - г) парциальное давление анестетика в альвеолах остается неизменным.
- 74. Ингаляционные анестетики с высоким коэффициентом распределения (высокой растворимостью) характеризуются:**
- а) быстрым началом действия;
 - б) медленным началом действия;
 - в) начало действия не зависит от коэффициента распределения.
- 75. Диффузионная гипоксия характерна при анестезии:**
- а) закисью азота;
 - б) фторотаном;
 - в) севофлюраном;
 - г) изофлюраном;
 - д) любым летучим анестетиком, если снижено ФОЕ.
- 76. Кардиопротективным эффектом обладают следующие анестетики:**
- а) закись азота;
 - б) фторотан;
 - в) севофлюран;
 - г) изофлюран;
 - д) десфлюран.
- 77. Следующий ингаляционный препарат чаще провоцирует кашель и апноэ при индукции:**
- а) закись азота;
 - б) фторотан;
 - в) севофлюран;
 - г) изофлюран;
 - д) десфлюран.
- 78. К деполаризирующим миорелаксантам относится следующий препарат:**
- а) суксаметониум;
 - б) панкурониум;
 - в) цисатракуриум.
- 79. Расставьте миорелаксанты в порядке возрастания длительности действия:**
- а) атракуриум;
 - б) суксаметониум;
 - в) панкурониум;
 - г) цисатракуриум.
- 80. Брадикардия при повторном введении суксаметония, как правило, обусловлена:**
- а) выбросом калия;
 - б) стимуляцией М-холинорецепторов;
 - в) блоком фазы II.
- 81. Следующий миорелаксант вызывает фасцикуляции:**
- а) атракуриум;
 - б) суксаметониум;
 - в) панкурониум;
 - г) цисатракуриум.
- 82. Отметьте верные утверждения:**
- а) для аминостероидных миорелаксантов характерна гистаминолиберация;
 - б) прекураризация рекомендована при быстрой последовательной индукции с целью снижения давления в желудке после введения суксаметония;
 - в) плазмоферез удлиняет действие суксаметония;
 - г) при почечной недостаточности атракуриум действует дольше;
 - д) блок фазы II — удлинение действия миорелаксанта.
- 83. Эффекты ингибиторов холинэстеразы включают:**
- а) удлинение нервно-мышечного блока, вызванного деполаризирующими миорелаксантами;
 - б) укорочение нервно-мышечного блока, вызванного деполаризирующими миорелаксантами;
 - в) удлинение нервно-мышечного блока, вызванного недеполаризирующими миорелаксантами;
 - г) укорочение нервно-мышечного блока, вызванного недеполаризирующими миорелаксантами.

- 84. У парацетамола выражены следующие эффекты:**
- жаропонижающий;
 - болеутоляющий;
 - противовоспалительный;
 - иммуносупрессивный.
- 85. При внутривенном введении препарата его биодоступность составляет:**
- 100%;
 - 85%;
 - всегда менее 100% из-за эффекта первичного прохождения.
- 86. Расставьте формы введения парацетамола в порядке уменьшения времени достижения терапевтической концентрации в плазме:**
- пероральная форма;
 - ректальная форма;
 - внутривенная форма.
- 87. Какая основа свечей обеспечивает лучшую биодоступность парацетамола:**
- липофильная;
 - гидрофильная;
- 88. При воспалении вырабатывается следующая форма циклооксигеназы:**
- ЦОГ-1;
 - ЦОГ-2;
 - обе формы фермента.
- 89. Отметьте верные утверждения, связанные с синдромом Рейе (Reye):**
- развивается почечная недостаточность, вызванная приемом аспирина;
 - синдром Рейе — это приступ бронхиальной астмы при повторном приеме аспирина;
 - соответствует аллергической реакции с кожными проявлениями, вызванной приемом аспирина;
 - проявляется энцефалопатией и жировой дистрофией печени после приема аспирина.
- 90. Отметьте верные утверждения, связанные с простагландинами:**
- простагландины вырабатываются при воспалении;
 - простагландины повреждают слизистую желудка;
 - простагландины активируют центр терморегуляции, повышая температуру тела;
 - простагландины ухудшают фильтрацию в почечных клубочках, приводя к ОПН;
 - простагландины снижают агрегацию тромбоцитов;
 - простагландины стимулируют сокращения матки;
 - простагландины обладают бронходилатирующими свойствами.
- 91. Риск развития инфаркта миокарда повышается при назначении следующего НСПВС:**
- аспирин;
 - напроксен;
 - рофекоксиб;
 - ни одного из вышеперечисленных.
- 92. Выберите верное утверждение:**
- простагландины вырабатываются из арахидоновой кислоты при помощи циклооксигеназы;
 - под действием селективных ингибиторов ЦОГ-2 снижается агрегация тромбоцитов;
 - аспирин снижает агрегацию тромбоцитов, подавляя выработку простагландинов.
- 93. Время нарушенной агрегации тромбоцитов после приема аспирина длится:**
- 12 часов;
 - 1 сутки;
 - 3 дня;
 - 10 дней;
 - 30 дней.
- 94. Опиоиды вызывают следующие эффекты:**
- седация;
 - тахикардия;
 - вазодилатация;
 - кашель;
 - снижение перистальтики;
 - мышечная ригидность;
- 95. Возможность второго пика реабсорбции липофильных опиоидов обусловлена:**
- медленной эвакуацией препарата;
 - желудочно-кишечной рециркуляцией;
 - энтерогепатической рециркуляцией;
 - образованием первичных метаболитов.
- 96. Какой препарат в ходе метаболизма превращается в более сильнодействующую форму по сравнению с исходной:**
- морфин;
 - фентанил;
 - альфентанил;
 - папаверин;
 - пентазоцин.
- 97. Распределите препараты по длительности действия от самого длительного до самого короткого:**
- ремифентанил;
 - фентанил;
 - альфентанил;
 - морфин.
- 98. Налоксон может вызывать следующие эффекты:**
- зуд, кашель за счет выброса гистамина;
 - абстинентный синдром;
 - судороги, нарушения сознания;
 - легочную гипертензию с развитием отека легких;
 - анальгетический эффект.
- 99. Для амидных местных анестетиков в сравнении с эфирными характерно:**
- меньшая способность вызывать аллергические реакции;
 - меньшая способность сохранять свою структуру при нагревании;
 - меньшая скорость метаболизма (расщепления);
 - меньшая способность проникать через плаценту.

- 100. Выберите верные утверждения:**
- а) чем больше рКа, тем больше скорость действия местного анестетика;
 - б) чем меньше рН ткани, тем меньше ионизированной фракции местного анестетика;
 - в) ионизированная фракция диффундирует через липидную мембрану быстрее;
 - г) неионизированная фракция диффундирует через липидную мембрану быстрее.
- 101. Наиболее сильный кардиотоксический эффект при случайном внутривенном введении проявляет следующий местный анестетик:**
- а) бупивакаин (маркаин);
 - б) лидокаин (ксикаин);
 - в) ропивакаин (наропин);
 - г) прокаин (новокаин).
- 102. Расставьте в правильной последовательности потерю видов чувствительности при развитии спинальной анестезии (первое–последнее):**
- а) температурная;
 - б) моторная;
 - в) проприоцептивная;
 - г) сенсорная (болевая);
 - д) тактильная.

ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ III (ФИЗИКА И ОБОРУДОВАНИЕ)

- 103. Одна атмосфера соответствует:**
- а) 200 кПа;
 - б) 760 мм рт. ст.;
 - в) 360 мм рт. ст.;
 - г) 101 кПа.
- 104. Критическая температура закиси азота (N₂O) составляет:**
- а) 100 °С;
 - б) –117 °С;
 - в) 36 °С;
 - г) –86 °С.
- 105. В отношении закиси азота верны следующие утверждения:**
- а) давление в баллоне при комнатной температуре составляет 52 бара;
 - б) давление снижается по мере уменьшения количества N₂O в баллоне;
 - в) давление в баллоне при комнатной температуре составляет 86 бар;
 - г) давление начинает снижаться, когда в баллоне более не остается жидкой фазы.
- 106. В отношении критической температуры верны следующие утверждения:**
- а) это температура, при превышении которой вещество не может более существовать в жидкой фазе;
 - б) критическая температура для кислорода –119 °С;
 - в) это температура, при которой газ может быть сжижен;
 - г) критическая температура для кислорода –183 °С;
 - д) при неизменных условиях соответствует температуре кипения.

- 107. Устройства термокомпенсации испарителя представляют собой:**
- а) биметаллическую пластину;
 - б) фитильную систему;
 - в) регулируемый перепускной клапан;
 - г) внешний регулятор.
- 108. При уменьшении радиуса трубки в два раза сопротивление потоку:**
- а) возрастет в 8 раз;
 - б) возрастет в 2 раза;
 - в) не изменится;
 - г) возрастет в 16 раз.
 - д) уменьшится в 8 раз.
- 109. Согласно уравнению Гагена–Пуазейлля скорость потока прямо пропорциональна:**
- а) длине трубки;
 - б) вязкости жидкости;
 - в) четвертой степени диаметра;
 - г) градиенту давлений на входе и выходе из трубки.
- 110. Число Рейнольдса зависит от следующих факторов:**
- а) плотность вещества;
 - б) вязкость вещества;
 - в) диаметр трубки;
 - г) скорость потока;
 - д) длина трубки.
- 111. Натронная известь включает следующие компоненты:**
- а) пероксид натрия;
 - б) гидроксид кальция;
 - в) гидроксид натрия;
 - г) хлорид кальция;
 - д) хлорид магния.
- 112. К коаксиальным контурам относятся:**
- а) контур Лэка;
 - б) Mapleson A;
 - в) контур Бэйна;
 - г) контур Mapleson F;
 - д) контур Хампффри ADE.
- 113. В отношении натронной извести верны следующие утверждения:**
- а) сорбент нужно заменить, когда изменяет цвет более 75% вещества;
 - б) в процессе работы охлаждается;
 - в) сорбент нужно заменить, когда изменяет цвет более 50% вещества;
 - г) в процессе работы осушает дыхательную смесь;
 - д) в процессе работы натронная известь нагревается.
- 114. В отношении контура Эйра (Ayre) верны следующие утверждения:**
- а) является вариантом контура Mapleson E;
 - б) используется только у взрослых;
 - в) является вариантом контура Mapleson D;
 - г) не имеет дыхательного мешка.

- 115. В отношении анестезии с низким потоком следующие утверждения верны:**
- возможна только при использовании закрытого контура;
 - кратковременное (5–10 мин) повышение потока свежей газовой смеси в начале анестезии позволяет избежать снижения концентрации анестетика;
 - обязателен мониторинг концентрации анестетика во вдыхаемой газовой смеси;
 - не требует использования сорбента.
- 116. К основным единицам системы SI относятся:**
- вольт;
 - метр;
 - минута;
 - кельвин;
 - паскаль;
 - атмосфера.
- 117. Префикс системы SI «микро» соответствует:**
- 10^{-6} ;
 - 10^{-12} ;
 - 10^{-2} .
- 118. Влажность воздуха на уровне альвеол достигает следующего значения:**
- 34 г/м³;
 - 68 г/м³;
 - 43 г/м³;
 - 96 г/м³.
- 119. Следующий тип увлажнителя позволяет достичь максимального значения абсолютной влажности:**
- струйный небулайзер;
 - подогреваемый водяной увлажнитель;
 - фильтр-тепловлагообменник;
 - ультразвуковой небулайзер.
- 120. Системы утилизации отработанных газов, содержащие активированный уголь:**
- не позволяют удалить закись азота;
 - не позволяют удалить ингаляционные анестетики;
 - инактивируют ингаляционные анестетики.
- 121. Пульсоксиметр НЕ может измерить следующие показатели:**
- частоту сердечных сокращений;
 - минутный объем вентиляции;
 - сердечный выброс;
 - парциальное давление O₂ в артериальной крови.
- 122. На показания пульсоксиметрии НЕ влияют:**
- венозный застой;
 - положение датчика;
 - желтуха;
 - пол и возраст;
 - анемия.
- 123. Показания пульсоксиметра становятся ненадежными при снижении SpO₂ ниже:**
- 70%;
 - 80%;
 - 92%;
 - 62%.
- 124. Абсолютное давление:**
- представляет собой разность окружающего и измеренного давлений;
 - соответствует манометрическому давлению;
 - представляет собой сумму окружающего и измеренного давлений.
- 125. В отношении автоматических сфигмоманометров верны следующие утверждения:**
- размер манжеты не имеет значения;
 - проявляет склонность к занижению высоких и завышению низких значений давления;
 - проявляет склонность к занижению низких и завышению высоких значений давления;
 - измерения становятся менее точны при нарушении ритма сердца.
- 126. Импеданс — это:**
- сопротивление биологических сред постоянному току;
 - электрическая емкость биологических структур;
 - сопротивление переменному току.
- 127. На поверхности кожи потенциал действия кардиомиоцитов снижается до следующего значения:**
- 60–90 мВ;
 - 1–2 мВ;
 - 200–300 мВ;
 - 10–20 мкВ.
- 128. Для выявления аритмий оптимальным является следующее отведение ЭКГ:**
- V грудное;
 - I стандартное;
 - II стандартное;
 - I грудное.
- 129. Укажите правильные пары «значение биспектрального индекса (BIS)–уровень сознания»:**
- 90–100 — электрическое молчание коры;
 - 60–40 — хирургическая стадия анестезии;
 - 85–60 — седация, пациента легко разбудить;
 - 100–85 — хирургическая стадия анестезии, низкая вероятность сохранения воспоминаний.
- 130. Создание оптимальных условий для инвазивного измерения АД подразумевает использование:**
- катетера и магистралей давления с податливыми стенками;
 - максимально коротких магистралей;
 - систем с критическим демпфированием (D) =1;
 - систем измерения со значением демпфирования 0,6–0,7;
 - максимально коротких и узких артериальных катетеров.
- 131. У относительно здорового пациента разность между парциальным давлением CO₂ в конце выдоха и артериальной крови составляет:**
- 4–8 мм рт. ст.;
 - 2–4 мм рт. ст.;
 - 10–20 мм рт. ст.;
 - 1–2 мм рт. ст.

- 132. Капнография является золотым стандартом диагностики следующих состояний:**
- а) бронхоспазма;
 - б) пищеводной интубации;
 - в) остановки кровообращения;
 - г) злокачественной гипертермии.
- 133. Капнометрия может быть реализована за счет следующих физических методов:**
- а) использования полярографического электрода;
 - б) фотоакустической спектроскопии;
 - в) инфракрасной абсорбционной спектроскопии;
 - г) парамагнитного анализатора.
- 134. При бронхоспазме капнографическая кривая:**
- а) отличается появлением вырезок на плато;
 - б) характеризуется наклонным плато;
 - в) отличается появлением осцилляций плато;
 - г) характеризуется повышением концентрации CO_2 во время выдоха («возвратное дыхание»).
- 135. Следующие утверждения верны в отношении двухфазной дефибрилляции:**
- а) энергия дефибрилляции ниже, чем при использовании монофазных систем;
 - б) обеспечивает меньшее повреждение миокарда;
 - в) срок действия батарей короче, чем у монофазных дефибрилляторов;
 - г) слегка усиливает повреждение миокарда по сравнению с монофазной дефибрилляцией.
- 136. При воздействии изнутри желудочков фибрилляция может быть запущена при следующей силе тока:**
- а) 1–2 мА;
 - б) 60–100 мкА;
 - в) 0,6 А;
 - г) 0,1–0,6 мкА.
- 137. Стандарт электробезопасности «СF» означает:**
- а) допустим кратковременный контакт прибора с поверхностью кожи пациента;
 - б) прибор не должен контактировать с поверхностью тела пациента.
 - в) оборудование может контактировать с поверхностью сердца;
- 138. В нормальных условиях разность центральной и периферической температур составляет:**
- а) 7–11 °С;
 - б) 0,5–1,0 °С;
 - в) 0,8–1,4 °С;
 - г) 5–7 °С.
- 139. В покое скорость основного обмена составляет:**
- а) 40 ккал/м²/час;
 - б) 100 ккал/м²/час;
 - в) 20 ккал/м²/час;
 - г) 220 ккал/м²/час.
- 140. При ознобе и максимальной мышечной активности теплопродукция увеличивается в следующее количество раз (соответственно):**
- а) в 4 и 10 раз;
 - б) в 1,5 и 4 раза;
 - в) в 10 и 30 раз;
 - г) в 6 и 20 раз.
- 141. Выберите верные утверждения в отношении бурой жировой ткани:**
- а) увеличивает свою активность при симпатической блокаде на фоне ингаляционной анестезии;
 - б) имеется только у новорожденных;
 - в) компенсирует низкую мышечную массу у новорожденных;
 - г) обеспечивает недрожательный термогенез;
 - д) преобладает парасимпатическая иннервация.
- 142. Деконтаминация оборудования подразумевает следующие методы:**
- а) только очистку;
 - б) очистку, дезинфекцию и стерилизацию;
 - в) очистку и стерилизацию.
- 143. Выберите правильные утверждения в отношении дезинфекции:**
- а) грамположительные микроорганизмы более устойчивы, чем грамотрицательные;
 - б) инкапсулированные вирусы весьма устойчивы к большинству дезинфектантов;
 - в) микобактерии устойчивы к дезинфектантам;
 - г) кипячение не позволяет выполнить дезинфекцию;
 - д) споры грибов легко уничтожаются большинством дезинфектантов.
- 144. Выберите правильные утверждения в отношении закиси азота:**
- а) поддерживает любой процесс горения;
 - б) не поддерживает горение;
 - в) снижает риск воспламенения анестетиков;
 - г) является мощным окислителем, но не участвует в биологических реакциях.
- 145. При использовании горючих анестетиков безопасной считается зона:**
- а) 50–100 см от любой части наркозного аппарата;
 - б) 10–15 см от головы больного;
 - в) более 50 см от источника диатермии;
 - г) 5–35 см от любой части наркозного аппарата.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

Часть I		Часть II		Часть III	
1.	а	46.	а	103.	б
2.	в	47.	б	104.	в
3.	г	48.	а, б	105.	а, г
4.	б	49.	б	106.	а, б, в
5.	в	50.	а	107.	а
6.	б	51.	б	108.	г
7.	а	52.	в	109.	в, г
8.	в	53.	в	110.	а, б, в, г
9.	в	54.	б, в, г	111.	б, в
10.	а	55.	б	112.	а, в
11.	б	56.	б, г	113.	а, д
12.	а, б, г	57.	б, в	114.	а, г
13.	а	58.	в	115.	а, б, в, г
14.	б	59.	б	116.	б, г
15.	а	60.	в, г	117.	а
16.	г	61.	б, г	118.	в
17.	в	62.	б, г	119.	г
18.	г, д	63.	в	120.	а
19.	б, г	64.	б	121.	б, в, г.
20.	а, г	65.	а	122.	в, г, д.
21.	а, г	66.	г	123.	а
22.	б, в, г	67.	б	124.	в
23.	б, г	68.	в, г	125.	в, г
24.	б	69.	б, в	126.	в
25.	г	70.	а	127.	б
26.	а, в	71.	г	128.	в
27.	а, б, в	72.	в	129.	б, в
28.	б, в, г	73.	а	130.	б, г
29.	а	74.	б	131.	а
30.	а	75.	а	132.	б
31.	а, в	76.	в, г	133.	б, в
32.	а	77.	д	134.	б
33.	б, в	78.	а	135.	а, б
34.	а	79.	б, а, г, в	136.	б
35.	а	80.	б	137.	в
36.	а, б	81.	б	138.	г
37.	б	82.	в, д	139.	а
38.	в	83.	а, г	140.	г
39.	в	84.	а, б	141.	б, в, г
40.	а	85.	а	142.	б
41.	а, б	86.	в, а, б	143.	в, д
42.	а, в	87.	а	144.	а, г
43.	б	88.	б	145.	г
44.	б, в	89.	г		
45.	а	90.	а, в, д, е		
		91.	в		
		92.	а		
		93.	г		
		94.	а, в, д, е		
		95.	б		
		96.	а		
		97.	г, б, в, а		
		98.	б, г		
		99.	а, в		
		100.	г		
		101.	а		
		102.	г, а, д, в, б		

Задания для самостоятельной работы

1. Опишите механизмы регуляции частоты сердечных сокращений. В чем заключаются электрофизиологические особенности клеток водителей ритма? Опишите структуру проводящей системы сердца и возможные точки приложения действия фармакологических препаратов. Что такое рефлекс Бэйнбриджа и проба Вальсальвы?
2. Что такое потенциал действия? Какие варианты ответа и соответствующие фазы выделяют в рамках электрофизиологии миокарда? Как осуществляется ауторегуляция коронарного кровообращения и какие группы регуляторных факторов выделяют?
3. Как осуществляется регуляция дыхания? Какие факторы, связанные с анестезией и искусственной вентиляцией легких, могут влиять на регуляцию дыхания в послеоперационном периоде? Опишите основные механические характеристики легких и роль сурфактанта. Какие недыхательные функции легких вы знаете?
4. Что такое кислородный каскад? Как анестезия влияет на транспорт кислорода?
5. В каком виде переносится углекислый газ с кровью? Что такое эффект Бора и эффект Холдэйна? Как отличается кривая диссоциации CO_2 от кривой диссоциации оксигемоглобина?
6. Что такое церебральное перфузионное давление? Как рассчитывается этот показатель? Как зависит мозговой кровоток от парциального давления кислорода и углекислого газа в крови? Какие факторы определяют ауторегуляцию церебрального кровотока?
7. Какие отделы и звенья вегетативной нервной системы принято выделять? Как анестезия влияет на состояние вегетативной нервной системы?
8. Опишите функциональные особенности ацетилхолинового рецептора нейромускульного соединения. Какие типы этих рецепторов выделяют?
9. Какие типы инфузионных растворов вы знаете? Опишите ключевые факторы, поддерживающие гомеостаз калия и натрия в организме.
10. Какие гормональные нарушения могут развиваться при тяжелой черепно-мозговой травме и после оперативных вмешательств на гипофизе? Какие нарушения функции коры надпочечников вы знаете? Как последние могут влиять на течение анестезии?
11. Опишите механизмы регуляции почечного кровотока. Какие препараты и в каких условиях могут скомпрометировать почечный кровоток?
12. Перечислите функции печени. Как происходит обмен билирубина? Какие типы желтухи вы знаете? Опишите механизмы токсических эффектов галотана.
13. Что такое трансмиссия, трансдукция и модуляция? Какие механизмы блокады болевых ощущений вы знаете?
14. Каково клиническое значение изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных? Перечислите наиболее значимые изменения со стороны системы дыхания и ЖКТ, происходящие во время беременности. Каковы основные принципы срочной анестезии у беременных?
15. Когда используются рекомендованные международные названия препаратов (rINN)? Назовите названия rINN для адреналина и норадреналина. Сколько мг адреналина содержится а) в 1 мл р-ра 1: 100 000, б) в 1 мл 0,1% раствора?
16. Опишите концепцию фармакологических компартментов. Что такое объем распределения и какое значение этот показатель имеет для анестезиолога? Дайте определение понятию «клиренс». От каких параметров зависит этот показатель?
17. Что такое фармакологические мишени? Какие типы мишеней выделяют? Какие варианты антагонизма вы знаете?
18. Назовите основные варинаты и функции адренорецепторов. Перечислите агонисты α_1 - и α_2 -рецепторов.

19. Приведите стандартные индукционные дозы внутривенных анестетиков. В каких ситуациях и для каких препаратов должны быть использованы сниженные дозы? В чем заключаются отличия стереоизомеров кетамина?
20. Опишите возможные механизмы действия ингаляционных анестетиков. Какие факторы определяют фармакокинетику этих препаратов? Опишите понятия «эффект концентрации», «эффект второго газа» и «диффузионная гипоксия» для закиси азота.
21. Какие фармакологические группы миорелаксантов выделяют? По вашему мнению, какой из современных миорелаксантов наиболее и наименее предпочтителен при индукции анестезии? Аргументируйте свое мнение. Перечислите побочные эффекты сукцинилхолина. Что такое блок фазы II?
22. Опишите механизм действия парацетамола. Чем этот препарат отличается от типичных представителей НПВС? Что такое анальгезия, контролируемая пациентом?
23. Опишите механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов. Какие побочные эффекты этих препаратов вы знаете и у каких пациентов вы бы избегали использования этих лекарственных средств? Что такое синдром Рейо?
24. Опишите типы опиоидных рецепторов. Как построены современные классификации опиоидов? Как влияют опиоиды на кровообращение и дыхание и какое это имеет значение для анестезиолога? Опишите фармакокинетику морфина и фентанила.
25. Какова роль изомеризма в фармакологии местных анестетиков? В чем заключается структурная классификация этих препаратов? Опишите ключевые теории, объясняющие механизмы действия местных анестетиков.
26. Что такое критическое давление, критическая температура и тройная точка вещества? Опишите принцип действия вакуумно-изолированного испарителя кислорода.
27. Какие типы испарителей выделяют? Перечислите основные компоненты современных испарителей и потенциальные опасности, связанные с технической стороной использования испарителей.
28. Перечислите переменные уравнения Гагена—Пуазейля. В чем состоит клиническое различие между ламинарным и турбулентным потоком. Что такое число Рейнольдса? Опишите принцип работы ротаметра.
29. Опишите классификацию дыхательных контуров по Мэйплсону. Какие коаксиальные контуры вы знаете, в чем их особенность? В чем особенность проведения анестезии с низким потоком?
30. Перечислите основные и дополнительные единицы системы SI. С какими префиксами, используемыми с единицами системы SI, вы сталкивались в практических условиях операционной?
31. Какие методы измерения влажности существуют? Какие типы увлажнителей и небулайзеров вы знаете? Перечислите недостатки фильтров-тепловлагообменников.
32. Перечислите структурные компоненты современной системы захвата и удаления отработанных газов из операционной.
33. Объясните принципы работы пульсоксиметра. Какие внешние факторы могут влиять на работу пульсоксиметра? Постройте и опишите кривую диссоциации оксигемоглобина. Перечислите функциональные ограничения пульсоксиметрии.
34. Перечислите известные вам единицы измерения давления. Какие методы измерения артериального давления вы знаете? Опишите причины ошибочных измерений АД при помощи осциллометрии.
35. Опишите сферу применения и возможности электрокардиографии, электромиографии и электроэнцефалографии. Что такое биспектральный индекс (BIS)? Перечислите основные компоненты системы инвазивного измерения АД и физические характеристики системы трансдукции, имеющие практическое значение.
36. Перечислите методы анализа газового состава дыхательной смеси? Какие методы капнографии и типичные «патологические формы» капнографической волны вы знаете?
37. Опишите принцип работы дефибрилятора. Какие типы дефибрилляторов вы знаете? Опишите их недостатки и преимущества. Что такое макрошок и микрошок? Назовите возможные источники электрических помех в операционной. Перечислите классы вторичной защиты и стандарты утечки оборудования.
38. Опишите механизмы продукции тепла в организме взрослого человека и новорожденного. Как анестезия влияет на пороговую температуру запуска терморегуляторных реакций? Перечислите нежелательные последствия наведенной интраоперационной гипотермии. Какие причины гипертермии в послеоперационном периоде вы знаете?
39. Какие уровни риска инструментария в отношении требований деконтаминации вы знаете? Перечислите известные вам методы стерилизации.
40. Какие огнеопасные и поддерживающие горение анестетики вы знаете? Опишите основные принципы пожарной безопасности в операционной. Что такое азеотропная смесь?

Guide to contributors

Update in Anaesthesia

Update in Anaesthesia is primarily an educational journal, which aims to provide ongoing learning and support for anaesthetists working in situations with limited resources.

Update is sent to over 3000 English-speaking anaesthetists, and read by many others including surgeons, nurses and medical students. *Update* is also translated into different languages including Spanish, Russian, French and Mandarin. After being produced in the paper format, *Update* is published on the internet (www.worldanaesthesia.org) and read by 90 people a day from more than 130 countries. *Update* is also distributed in the form of a CDROM, produced by the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.

Articles for consideration by the Editorial Board should be submitted as Word documents (Rich Text Format is preferred) to the Editor-in-chief, Bruce McCormick, by email at Bruce.McCormick@rdefnhs.uk or post on CDROM or paper copy to Dr Bruce McCormick, Department of Anaesthesia, Royal Devon and Exeter Hospital, Barrack Road, Exeter, EX2 5DW, UK.

CLINICAL OVERVIEW ARTICLES

General considerations

- Papers must not have been published in whole or any part in another journal.
- Papers are subject to editorial revision.
- On acceptance for publication copyright becomes vested in the journal.
- Original textual matter quoted from other authors must have formal citation and be appropriately referenced.
- Some readers' first language may not be English. Please keep your text straightforward and avoid long sentences and complex terminology. Explain words and abbreviations that may not be universally standardised. Aim to include the full range of therapies available worldwide, but provide most detailed descriptions of those therapies available in resource-poor settings (see 'Management of sepsis with limited resources' in *Update* 23 — www.worldanaesthesia.org/component/option,com_docmantask,cat_viewid,67,Itemid,49/). Discuss older drugs as well as newer ones; halothane, thiopentone, ketamine and ether are widely used around the world.

- The article should be long enough to cover the topic in reasonable detail. Many readers will not have access to texts or journals to supplement their reading. Include text boxes and teaching points to make the layout interesting. Avoid long numbered lists with complex subdivisions. Check that your text is correct, particularly drug doses, as many readers will not be able to verify them.

Authors' details

Please supply the full forename and surname of all authors, stating their title (Anaesthetic Clinical Officer, Dr., Professor *etc.*) and the name and address of their institution. One author should be identified for correspondence, with an email address provided.

Drug doses

Please use the international units, *e.g.* mg.kg⁻¹ rather than mg/kg. Use SI notation for g, mg, mcg *etc.* Please use internationally accepted non-proprietary drug names, *e.g.* furosemide, epinephrine and avoid trade names.

Headings

Three levels of heading may be used CAPITALS, **bold** and *italic*. Please do not employ different fonts within the text. Bullet points can be helpful.

Illustrations / figures

These may be sent to us as drawings (black on white), which we will scan into the text, or as picture files in jpg (JPEG) format. Black and white photos are also suitable. If you do not have facilities to produce drawings, contact the editor for help. If you copy illustrations from another publication please obtain copyright permission from the publishers or author. If patients appear in a photo please ensure that they have consented to this. Text accompanying illustrations should be supplied on a separate piece of paper.

Tables or figures reproduced from other published texts should be accompanied by a statement that permission for reproduction has been obtained from the author or publisher. An acknowledgment should be included in the caption and the full reference included in the reference list.

Dr. Bruce McCormick
Editor-in-chief,
Update in Anaesthesia,
Department of
Anaesthetics
Royal Devon and Exeter
Hospital
Barrack Road
Exeter EX2 5DW
United Kingdom

Tables

These should be prepared using the Microsoft Word table facility whenever possible.

Graphs

Graphs should be supplied using the Microsoft graph-compiling feature within Microsoft Word, or as a figure on paper.

References

A minority of *Update* readers have access to journals and therefore references should in general be limited to those that would be considered as 'further reading'. Please format your references as shown. Number the references in the order they appear, using the reference number as a superscript at the relevant point in the text.

References should include: names and initials of all authors (unless more than 6, when only the first 6 are given followed by 'et al. '), title of the paper; Medline abbreviation of the journal title (in italic); year of publication; volume number; first and last page numbers.

Papers accepted but not yet published should be included in the references, with the abbreviated journal name, followed by '(in press)'.

Those in preparation (including any submitted for publication), personal communications and unpublished observations should be referred to as such in the text.

1. Reynolds F, O'Sullivan G. Lumbar puncture and headache. 'Atraumatic needle' is a better term than 'blunt needle'. *Br Med J* 1998; **316**: 1018.
2. Costigan SN, Sprigge JS. Dural puncture: the patients' perspective. A patient survey of cases at a DGH maternity unit 1983–1993. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; **40**: 710–14.
3. Spriggs DA, Burn DJ, French J, Cartlidge NE, Bates D. Is bedrest useful after diagnostic lumbar puncture? *Postgrad Med J* 1992; **68**: 581–3.

References to books should give book title, place of publication, publisher and year; those of multiple authorship should also include chapter title, first and last page numbers, and names and initials of editors. For example:

1. Roberts F. Chapter 22: Ear, nose and throat surgery. In: Allman KG, Wilson IH, eds. *Oxford handbook of Anaesthesia* (1st edition) Oxford: Oxford University Press, 2001: 506–39.

UPDATE SHORT REPORTS

The scope for publication of articles describing original research and audit conducted in, and specifically relevant to, poorly resourced settings is limited. Successful publication in major journals is rare and the distribution and accessibility of the national and regional journals that currently publish these articles is often poor. As the official journal of the World Federation of Societies of Anaesthesiologists, *Update in Anaesthesia* is the appropriate forum for publication of these manuscripts and offers a wide distribution.

The guidance above for clinical overview articles applies, with the following additional considerations.

Legal considerations

Papers based on clinical investigation on humans should include the consent of patients and a statement of approval from an appropriate Ethics Committee. In those institutions where Institutional Review Board consent is required for the performance of audits, this should be obtained and referred to in the text.

Avoid use of identifiable names, initials and hospital numbers of patients.

Human subjects of case reports, research or audits should not be identifiable. Manuscripts should not disclose patients' names, initials, hospital numbers (or other data that might identify the patient(s)).

Guides for use of tables, figures and illustrations are as described above for Clinical Overview articles.

Brief Communications

- Original investigative articles or audits of patient outcome or clinical techniques.
- Up to 1500 words (approximately 2 pages of *Update in Anaesthesia*).
- Subdivided into:
 - Summary (maximum five sentences) and key words.
 - Introduction.
 - Patients and methods.
 - Results.
 - Discussion.
 - Acknowledgements.
 - References — maximum 10.
 - Tables and/or figures — limited to two per article.

Case Reports

- Suitable for presenting descriptive studies (a series of cases), personal experience or individual case reports of particular interest.
- Up to 800 words. One table or figure is allowed in addition to text.
- A summary may be included (up to five sentences). Division into sections is optional.
- Up to five references may be given.

Correspondence

- Welcomed on any subject, including editorials or articles that have appeared in *Update in Anaesthesia*.
- Letters may also be a suitable vehicle for presenting items of experience or observation that are too brief for Brief Communications.
- Papers describing procedures, techniques or equipment adapted by readers to their own conditions of work are welcomed.

Proofs

- Proofs are sent to the author designated to receive them. Corrections should be kept to a minimum and the proofs returned within 7 days of receipt. The editorial team will be delighted to help with the preparation of articles. The best way of doing this is via e-mail Bruce.McCormick@rdefn.nhs.uk.

Update in Anaesthesia

Education for anaesthetists worldwide



Базовый курс анестезиолога

2010 г.

Приложение к журналу *WFSA Update in Anaesthesia* (№ 24-2)

ISBN 978-5-91702-041-9

От редакторов русского издания	4
От редактора английского издания	5
От представителя WFSA в России	6
Новости Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA)	7
I. ФИЗИОЛОГИЯ	
1. Введение в физиологию сердечно-сосудистой системы	11
2. Физиология миокарда	17
3. Физиология дыхания	22
4. Физиология транспорта кислорода	29
5. Транспорт углекислого газа	36
6. Мозговой кровоток и внутричерепное давление	41
7. Вегетативная нервная система: основы анатомии и физиологии	48
8. Физиология нейромышечного соединения	53
9. Водные секторы организма, натрий и калий	56
10. Физиология эндокринной системы	65
11. Физиология почек	74
12. Физиология печени	80
13. Физиология боли	83
14. Физиологические изменения, связанные с беременностью	86
II. ФАРМАКОЛОГИЯ	
1. Введение в фармакологию и дозирование препаратов	95
2. Фармакокинетика и анестезия	97
3. Фармакодинамика и физиология рецепторов	102
4. Фармакология вегетативной нервной системы	107
5. Фармакология внутривенных анестетиков	114
6. Фармакология ингаляционных анестетиков	120
7. Фармакология миорелаксантов и ингибиторов холинэстеразы	127
8. Парацетамол: три способа введения	132
9. Фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов	137
10. Фармакология опиоидов	141
11. Фармакология местных анестетиков	149
III. ФИЗИКА И ОБОРУДОВАНИЕ	
1. Газы и пары	155
2. Испарители	161
3. Физика потока	167
4. Дыхательные контуры в анестезиологии	171
5. Единицы системы SI	177
6. Увлажнение дыхательной смеси	178
7. Улавливание и удаление газообразных и летучих анестетиков	181
8. Практическое применение пульсоксиметрии	184
9. Измерение артериального давления	189
10. Биологические сигналы и их измерение	193
11. Анализ респираторных газов	200
12. Электричество и магнетизм	204
13. Тепловой баланс	212
14. Деконтаминация медицинского оборудования	218
15. Пожары и взрывы в операционной	221

UPDATE CONTACTS

Russian Edition

Vsevolod V. Kuzkov
Northern State Medical University,
Anaesthesiology Department,
Troitsky Prospekt 51, 163000 Arkhangelsk,
Russian Federation
E-mail: vkuzkov@atknet.ru

Mandarin Edition

Jing Zhao
Department of Anaesthesia,
Peking Union Medical College Hospital
No 1 Shuai Fu Yuan, Beijing 100730,
Peoples Republic of China
E-mail: zhaojing@hotmail.com

French Edition

Franco Carli
Department of Anaesthesia
D10.144, 1650 Cedar Ave, Montreal,
Quebec H3G 1A4, Canada
E-mail: franco.carli@mcgill.ca

Portuguese Edition

Teresa Schwalbach,
Rua Francisco Barreto N. 46,
Postal Code 1102, Maputo, Mozambique
E-mail: Teresa.schwalbach@gmail.com

Spanish Edition

Gustavo Adolfo Elena,
Pellegrini 947, 2144 TOTORAS, Argentina
E-mail: gapelena@lq.com.ar

Читайте on-line версию журнала: <http://nsmu.ru/student/faculty/department/anesthesiology/journal/index.php>

Кафедра анестезиологии и реаниматологии СГМУ, Северный государственный медицинский университет, Троицкий проспект 51, 163000 Архангельск

Тел. / Факс: 8 (8182) 63-27-30

E-mail: arsgmu@mail.ru; vkuzkov@atknet.ru

Факс СГМУ: 8 (8182) 26-32-26 [с пометкой «для кафедры анестезиологии и реаниматологии»]

SPONSORED BY:

World Federation of Societies of Anaesthesiologists, 21 Portland Place, London, W1B 1PY, United Kingdom.

Tel: (+44) 20 7631 8880. Fax: (+44) 20 7631 8882. E-mail: wfsahg@anaesthesiologists.org

CORRESPONDENCE TO EDITOR:

Dr B McCormick, Anaesthetics Department, Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust, Barrack Road, Exeter, EX2 5DW, UK. E-mail: Bruce.McCormick@rdefn.nhs.uk

DISCLAIMER:

World Anaesthesia takes all reasonable care to ensure that the information contained in Update is accurate. We cannot be held responsible for any errors or omissions and take no responsibility for the consequences of error or for any loss or damage which may arise from reliance on information contained.