

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Л. Л. Миронов, А. Е. Кулагин, В. И. Волков

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616-036.882-08-06]-08-039.35-053.2(075.9)

ББК 53.775я78

М64

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. отделением анестезиологии и реанимации Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» А. Н. Богомолов; каф. анестезиологии и реаниматологии Гродненского государственного медицинского университета

Миронов, Л. Л.

М64 Интенсивная терапия постреанимационной болезни у детей : учебно-методическое пособие / Л. Л. Миронов, А. Е. Кулагин, В. И. Волков. — Минск : БГМУ, 2025. — 48 с.

ISBN 978-985-21-1772-2.

Изложены современные представления о патофизиологических механизмах развития постреанимационной болезни и ее особенностях у детей. Представлены основные принципы интенсивной терапии данного патологического синдрома.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательной программы переподготовки по специальности 9-09-0911-03 «Анестезиология и реаниматология», повышения квалификации врачей — анестезиологов-реаниматологов, врачей — педиатров-неонатологов, врачей-педиатров.

УДК 616-036.882-08-06]-08-039.35-053.2(075.9)

ББК 53.775я78

ISBN 978-985-21-1772-2

© Миронов Л. Л., Кулагин А. Е., Волков В. И., 2025
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

ВВЕДЕНИЕ

Термин «**постреанимационная болезнь**» был впервые предложен В. А. Неговским и А. М. Гурвич в 1995 г. для обозначения патологических процессов в центральной нервной системе, а также системных патофизиологических изменений, возникающих в результате гипоксии/ишемии, и наблюдающихся во время восстановления кровообращения.

Согласно В. А. Неговскому, для постреанимационной болезни характерна своя особая этиология — неразделимое сочетание глобальной ишемии с реоксигенацией и реперфузией, поскольку реоксигенация и реперфузия после перенесенной остановки кровообращения не только ликвидируют последствия первичного патологического воздействия, но и вызывают каскад новых патологических изменений. Важно, что причиной этих изменений является не сама по себе глобальная ишемия, а ее сочетание с реоксигенацией и реперфузией» [1].

В отличие от взрослых пациентов, у которых вопросы интенсивной терапии постреанимационной болезни активно изучаются и разрабатываются на протяжении десятилетий, у детей до 2008 г. основные рекомендации концентрировались главным образом на профилактике остановки сердца, немедленном ее распознавании и обеспечении ранней сердечно-легочной реанимации (СЛР), поскольку последствия остановки сердца у детей оставляли желать лучшего, и терапия постреанимационной болезни у них рассматривалась как исключительное обстоятельство [2, 3].

В ранних исследованиях, посвященных эффективности СЛР у детей, сложилось убеждение, что при длительном проведении (более 20 мин) закрытого массажа сердца ребенка можно было относить к безвозвратным потерям.

Из-за определенных морально-этических препятствий, ограничивающих исследования в детской популяции, многие вопросы интенсивной терапии постреанимационной болезни у детей остаются не до конца решенными. Последнее десятилетие ознаменовалось целенаправленными усилиями специалистов по СЛР по устранению пробелов в знаниях, касающихся постреанимационной болезни у детей.

Поскольку по этой проблеме по-прежнему недостаточно больших рандомизированных исследований, рекомендации по интенсивной терапии постреанимационной болезни у детей основаны большей частью на обзорах литературы и согласованном мнении экспертов, а также на данных, экстраполированных из исследований у взрослых.

В предлагаемом пособии мы обобщили весьма ограниченные данные по интенсивной терапии постреанимационной болезни у детей, целью которой является повысить выживаемость пациентов детского возраста, перенесших СЛР.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Следует отметить, что продолжительность и тяжесть течения постреанимационной болезни существенно различаются в зависимости от того, где произошла остановка сердца — в стационаре или за его пределами, поскольку существующие условия, причины остановки и качество СЛР различаются. Это определяет различия в исходах постреанимационной болезни.

Частота случаев клинической смерти среди детей Республики Беларусь, произошедших в условиях стационара и вне его, неизвестна, поэтому для информации приводим данные «US CARES multistate registry» и «The North American ROC Epistry» за период с 2005 по 2013 гг.

Примерная частота нетравматической остановки сердца у детей в США составляет 8,04 случая на 100 тыс. человек в год, и ежегодно более чем у 5 тыс. детей клиническая смерть наступает вне лечебного учреждения.

При нынешнем показателе успешных реанимаций, составляющем около 36 % [4], предполагается, что ежегодно в США около 1800 детей разного возраста переносят постреанимационную болезнь, возникшую вне стационара. При этом выживаемость до выписки из лечебного учреждения у данной категории детей за 2005–2013 гг. изменилась незначительно — с 6,4 до 10,2 % [5]. Кроме того, у 77 % выживших детей отмечались неблагоприятные неврологические последствия.

В условиях стационара, по данным R. A. Berg et al. [6] и J. D. Knudson et al. [7], клиническая смерть возникает ежегодно примерно у 6 тыс. детей, причем основное число случаев остановки сердца происходит в отделениях детской интенсивной терапии, и составляет примерно 4800 детей в год.

Нужно отметить, что выживаемость детей, перенесших клиническую смерть в стационаре, увеличилась с 14,3 % в 2000 г. до 43,4 % в 2009 г. без возрастания частоты неблагоприятных неврологических последствий [8].

ФАЗЫ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Фазы постреанимационной болезни различаются в зависимости от сроков, прошедших после восстановления эффективного кровообращения, а также от условий, в которых оказывается медицинская помощь после остановки сердца (рис. 1).

Продолжительность фаз после первых 20 мин от момента восстановления кровообращения может существенно варьировать от пациента к пациенту в зависимости от тяжести постреанимационной болезни, темпов восстановления или ухудшения состояния ребенка.

	20 мин	6–12 ч	72 ч	Диспозиция
Немедленная	Ранняя	Промежуточная	Восстановление	Реабилитация
	Ограничение продолжающегося повреждения и поддержка органной функции		Прогнозирование исхода	Реабилитационные мероприятия
Профилактика повторной остановки сердца				

Рис. 1. Фазы постреанимационной болезни

В течении постреанимационной болезни выделяют следующие фазы:

I фаза (немедленная) — это первые 20 мин после восстановления эффективного кровообращения.

II фаза (ранняя) — временной интервал после восстановления эффективного кровообращения с 21-й мин до 6–12 ч.

III фаза (промежуточная) — от 12 до 72 ч.

Первые три фазы постреанимационной болезни характеризуются гипоксически-гипотензивной перфузией с дефицитом энергии [9].

IV фаза (восстановления) — от 72 ч до 7 сут. Начало этой фазы индивидуально для каждого пациента и определяется многими факторами, например, временем восстановления функции сердца, использованием гипотермии и др.

V фаза (фаза реабилитации). Традиционно считалось, что она начинается после выписки пациента из стационара, но в действительности реабилитационные мероприятия начинают уже в промежуточной фазе или чаще в фазе восстановления.

Диспозиция. В данном случае понятие «диспозиция» представляет определенный план действий в отношении пациента, перенесшего постреанимационную болезнь и выписанного из отделения интенсивной терапии и реанимации. Все пациенты после перенесенной клинической смерти и постреанимационной болезни могут иметь различные проблемы медицинского и социального характера. С учетом ожидаемых проблем они должны быть оценены на предмет необходимости дальнейшей реабилитации, лечения спастичности, судорог, проведения физиотерапевтических процедур, работы с логопедом и пр. [9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Постреанимационная болезнь имеет сходные черты с сепсисом. В обоих случаях повышен уровень серологических маркеров воспаления, наблюдаются эндотелиальная дисфункция и гипоперфузия микроциркуляторного русла. В целом постреанимационная болезнь представляет собой уникальную и сложную комбинацию патофизиологических процессов, среди которых выделяют несколько ключевых компонентов:

- повреждение головного мозга;
- постреанимационную дисфункцию миокарда;
- системный ответ на ишемию/реперфузию;
- персистирующую сопутствующую патологию;
- неразрешенный патологический процесс, приведший к остановке сердца (и не всегда выявленный).

ПОВРЕЖДЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Несмотря на то, что масса головного мозга у человека составляет всего 2 % от общей массы тела, он получает от 15 до 20 % сердечного выброса, что необходимо для поддержания церебрального тканевого гомеостаза.

Жизнеспособность тканей головного мозга очень сильно зависит от постоянного снабжения кислородом и энергетическими субстратами, в первую очередь глюкозой. Остановка церебрального кровотока приводит к немедленному прекращению мозговой активности. В исследовании R. Pana et al. установлено, что утрата сознания происходит через 4–10 с после остановки сердечной деятельности, хотя изолиния на электроэнцефалограмме появляется на 10–30 с асистолии [10].

После остановки сердца церебральный кровоток прекращается, и в ответ на стресс, вызванный глобальной ишемией, происходит высвобождение различных цитокинов и анафилотоксинов комплемента (C3a и C5a). Анафилотоксины вызывают дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладких мышц, активацию эндотелия и повышение его проницаемости, что приводит к экстравазации жидкости и клеток крови в ходе развития воспалительной реакции. Некоторые цитокины способны ингибировать синтез кортизола и повысить риск развития рефрактерного шока. При полной остановке кровообращения нарушение оксигенации головного мозга сопровождается прекращением продукции АТФ и клеточного метаболизма, нарушением функции АТФ-зависимых Na^+ - K^+ -насосов и массивным притоком ионов натрия и воды в клетки. Это сопровождается развитием цитотоксического отека мозга.

Последующая потеря клеточной целостности приводит к высвобождению глутамата, который вызывает эксайтотоксическое¹ повреждение нейронов, опосредуемое главным образом через рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA).

Одновременно снижается уровень нейротрансмиттеров, ослабляющих эксайтотоксичность глутамата — глицина и гаммааминомасляной кислоты.

Активация NMDA-рецепторов сопровождается увеличением притока ионов кальция в клетку, что усиливает повреждение клеток путем активации вторичных мессенджеров, повышающих высвобождение глутамата и проницаемость мембран нейронов для ионов кальция. Образующийся избыток внутриклеточного кальция активирует кальций-зависимые литические ферменты (каспазы, фосфолипазы, протеазы), которые повреждают внутриклеточные структуры. Кроме того, кальций проникает в митохондрии, нарушая дыхательную цепь переноса электронов. В результате образуется активный кислород, еще больше усугубляющий внутриклеточное повреждение и энергодифицит. Таким образом замыкается порочный круг, ведущий к повреждению и гибели клеток (рис. 2) [11]. При восстановлении перфузии мозга эксайтотоксичность может усиливаться в результате проводимой оксигенотерапии, что повышает продукцию кислородных радикалов в условиях имеющейся митохондриальной дисфункции. Развивающееся в итоге перекисное окисление липидов, окисление белков и фрагментация ДНК способствуют гибели нейронов. При проведении СЛР сердечный выброс может составлять от 25 до 40 % от его уровня до остановки сердца, причем до 30 % сердечного выброса при проведении СЛР получает головной мозг. Восстановление перфузии головного мозга сопровождается активацией свертывающей системы, что приводит к образованию микроэмболов; кроме того, в микрососудах скапливаются активированные нейтрофилы и тромбоциты.

Реперфузия также сопровождается образованием активных форм кислорода, которые усиливают повреждение эндотелия, увеличивают проницаемость обменного звена сосудистого русла и фильтрацию жидкости за пределы капиллярной стенки. Нарушение микроциркуляции в головном мозге может дополнительно усугубляться $\alpha 1$ -адренергическим действием эндо- и экзогенного адреналина, и сопровождается ростом уровня лактата в артериальной крови.

Во время остановки сердца и СЛР происходит накопление лактата — важного аэробного энергетического субстрата, способствующего поддержанию целостности нейронов после ишемии. Он является основным источником энергии, используемым мозгом в начальных стадиях постреанимационной болезни. После возобновления кровотока в мозге постепенно (в течение 1 ч) восстанавливается способность митохондрий генерировать АТФ [13].

¹ Эксайтотоксичность — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных вызвать гиперактивацию NMDA и AMPA (α -аминометил-изоксазолпропионат)-рецепторов.

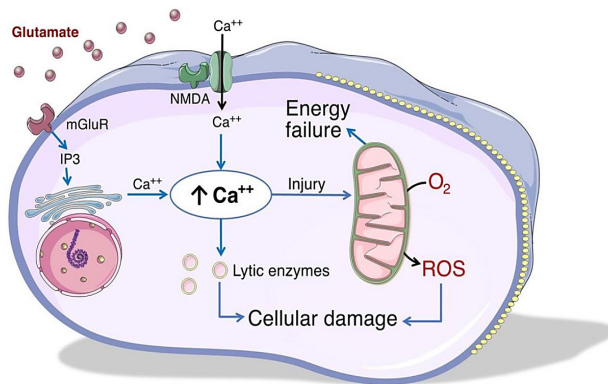


Рис. 2. Роль ионов кальция в реперфузионном повреждении головного мозга

Остановка сердца приводит к срыву ауторегуляции церебрального кровотока, поэтому в постреанимационном периоде уровень церебрального перфузионного давления становится зависимым от уровня среднего артериального давления.

Еще одним компонентом реперфузионного повреждения головного мозга является активация системы врожденного иммунитета с последующим воспалительным повреждением тканей.

При реперфузии церебрального сосудистого русла врожденный иммунитет приводит к воспалительному ответу вследствие гипоксически-ишемической активации астроглии (рис. 3).

Активация резидентных макрофагов (микроглии) сопровождается экспрессией провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β) и хемокинов, которые привлекают циркулирующие мононуклеары из кровеносного русла. Эндотелий активирует молекулы адгезии лейкоцитов, приводя к инфильтрации тканей моноцитами и дополнительно усиливая секрецию факторов воспаления, что в итоге завершается повреждением нервной ткани. Происходящая одновременно активация каскада комплемента приводит к протромботическим изменениям в микроциркуляторном русле головного мозга и распространению воспалительных изменений. Повреждение головного мозга в постреанимационном периоде — главная причина летальности и неблагоприятных неврологических последствий, поскольку мозг имеет низкую толерантность к ишемии, гипоксии, гиперемии или отеку.

Клинические проявления повреждения головного мозга после клинической смерти характеризуются развитием коматозного состояния, отека головного мозга, судорожного синдрома, миоклонуса, гипервозбудимости симпатической нервной системы и долгосрочным неврологическим дефицитом.

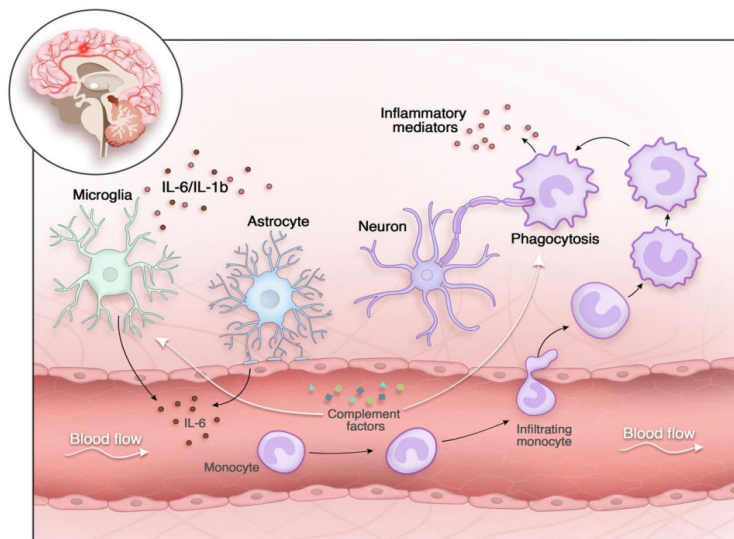


Рис. 3. Роль врожденной иммунной системы в ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга

Первые три фазы постреанимационной болезни сопровождаются значительными изменениями перфузии головного мозга, среди которых выделяют следующие стадии:

1. Начальное мультифокальное отсутствие перфузии (феномен *no-reflow*). Гистологически этот феномен проявляется в виде мультифокальных дефектов перфузии головного мозга. Количество и протяженность этих дефектов увеличивается по мере пролонгирования ишемии, а их распределение совпадает с анатомическими зонами, где чаще всего выявляются постреанимационные повреждения мозга — полосатое тело, гипоталамус, миндалевидное тело, таламус.

2. Стадия транзиторной глобальной гиперемии. Она развивается на 5–10 мин с момента восстановления спонтанного кровообращения, характеризуется преходящим (в течение 15–39 мин) увеличением общего церебрального кровотока; механизм ее возникновения связан с дилатацией церебральных сосудов вследствие повышения внутриклеточной концентрации натрия и аденозина, и снижением внутриклеточного уровня кальция и pH. Продолжительность стадии гиперемии мозга определяется длительностью предшествующей церебральной ишемии, причем гиперемия носит гетерогенный характер в различных областях головного мозга, приводя к снижению перфузии и набуханию астроцитов.

3. Стадия пролонгированной глобальной и мультифокальной гипоперфузии. Развивается в течение 2–12 ч постреанимационного периода. Для этой стадии характерно снижение церебрального метаболизма глюкозы до 50 % от нормального уровня. Роль отсроченной гипоперфузии как причины постреанимационного повреждения мозга неясна. Исследования на реанимированных пациентах, находящихся в коме, показали, что скорость церебрального метаболизма кислорода и фракция церебральной экстракции кислорода снижались через 24–72 ч после остановки сердца. Это позволяет предположить, что связь между церебральным кровотоком и потребностью в кислороде сохраняется. Парциальное давление кислорода в венозной крови сосудов мозга может находиться на критически низком уровне (менее 20 мм рт. ст.). Дальнейшее развитие этой стадии может происходить по нескольким направлениям:

- нормализация церебрального кровотока и потребления кислорода тканями мозга с последующим восстановлением сознания;
- сохранение персистирующей комы, когда и общий кровоток в мозге, и потребление кислорода остаются сниженными;
- повторное развитие гиперемии головного мозга, сопровождающееся снижением потребления кислорода и гибелью нейронов [14].

В процессе интенсивной терапии постреанимационной болезни отмечается всплеск выработки активных форм кислорода, и в тканях возникает оксидантное повреждение. Результатом этого является развитие некроза и апоптоза нейронов, и этот процесс может продолжаться в течение нескольких дней и даже недель после восстановления кровообращения. Естественно, что избыточные концентрации кислорода в артериальной крови при восстановлении перфузии мозга могут усугубить опосредованное свободными радикалами повреждение нейронов и ухудшить процесс восстановления неврологических функций, что было подтверждено в эксперименте. Установлено, что нормоксемия в постреанимационном периоде сопровождается более высокой выживаемостью детей по сравнению с гиперксемией.

Немаловажное влияние на церебральную перфузию оказывает парциальное давление CO_2 в артериальной крови. Экспериментальные исследования показали, что гипервентиляция и гипокапния снижают церебральный кровоток вследствие развивающегося ангиоспазма сосудов мозга, усиливая тем самым церебральную ишемию. Кроме того, гипервентиляция и гипокапния снижают коронарную перфузию и выживаемость в постреанимационном периоде. Гиперкапния, в свою очередь, сопровождается церебральной вазодилатацией, увеличением церебрального кровотока и гиперемией мозга со всеми вытекающими последствиями.

Постреанимационное ишемическое повреждение головного мозга у детей имеет схожие черты со взрослыми, однако есть два важных отличия:

1. Остановка сердца у детей может быть обусловлена не только кардиальными причинами. Асфиксическая (нетравматическая) остановка сердца является главной причиной наступления клинической смерти у детей, возникшей вне стационара, тогда как фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия на догоспитальном этапе приводят к остановке сердца лишь у 5–15 % детей.

2. Развивающийся (незрелый) детский мозг имеет несколько отличную от зрелого мозга уязвимость и потенциал для восстановления.

Хотя и фибрилляция желудочков, и асфиксия приводят в конечном итоге к глобальной ишемии головного мозга, картина ишемии существенно различается в зависимости от причины: фибрилляция желудочков приводит к резкому прекращению сердечного выброса, тогда как при асфиксии вначале отмечается артериальная гипертензия с последующим постепенным уменьшением кровотока, возникновением электромеханической диссоциации и, наконец, асистолии.

В экспериментах установлено, что сохранение в течение какого-то промежутка времени минимального кровотока в мозге при асфиксии оказывает больший повреждающий эффект, чем его внезапное прекращение: при сохраняющемся минимальном кровотоке происходит дальнейшее нарастание ацидоза в тканях мозга; непрерывная доставка тромбоцитов и факторов свертывания крови усиливает тромбообразование в микрососудах мозга, что ухудшает восстановление его перфузии после реанимации.

Гистологические изменения в головном мозге при клинической смерти, обусловленной гипоксией, отличаются от таковых при фибрилляции желудочков. П. Сафар с соавторами в эксперименте показали, что повреждение головного мозга при асфиксии более выражено, чем повреждение, обнаруживаемое после эквивалентного периода остановки сердца вследствие фибрилляции желудочков. При асфиксии в мозге имеют место диссеминированные микроинфаркты и кровоизлияния, чего не наблюдается при фибрилляции желудочков. Кроме того, после асфиксической остановки сердца у пациентов, остающихся в коме после реанимации, чаще отмечается развитие отека мозга.

Однако оба вида повреждения головного мозга характеризуются избирательной уязвимостью и отсроченной гибелью нейронов, которая гистологически проявляется через 24–72 ч после восстановления кровообращения. Наиболее уязвимыми зонами головного мозга являются гиппокамп — важнейший для формирования визуально-пространственных представлений отдел мозга, и ретикулярное ядро таламуса, содержащее ингибирующие ГАМК-ергические нейроны.

Созревание мозга человека в основном происходит к моменту рождения, однако некоторые процессы, например, завершение миелинизации длинных ассоциативных путей, заканчиваются к 30 годам. Это означает, что уязвимость мозга к повреждениям не одинакова в разные возрастные периоды. Однако предполагается, что нейропротекторная терапия должна оказывать аналогичный эффект при обоих видах повреждения мозга.

После восстановления кровообращения возникают условия, способствующие открытию митохондриальных пор транзиторной проницаемости (mtPTP), что сопровождается резким набуханием митохондрий с разрывом их наружной мембраны, особенно в реперфузируемых тканях. Интенсивно возрастает уровень различных интерлейкинов, достигающий максимальной концентрации через 3 ч после реанимации, и указывающий на развитие синдрома системного воспалительного ответа в раннем постреанимационном периоде.

Многочисленные неврологические расстройства возникают уже в первые минуты и часы постреанимационной болезни, однако морфологические изменения в мозге достигают максимальной выраженности через три недели после реанимации.

ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА

Миокардиальная дисфункция в постреанимационном периоде — станинг миокарда — была описана в 90-е гг. XX в. **Станинг миокарда** (англ. *stunning* — оглушение, ошеломление) — это состояние вследствие снижения насосной функции сердца в результате его циркуляторной гипоксии, которое не подвергается обратному развитию, несмотря на восстановление объемной скорости кровотока в испытывавших циркуляторную гипоксию сегментах стенок сердечных камер [15].

Глобальная дисфункция миокарда возникает даже в том случае, когда причина остановки сердца имеет некардиальное происхождение, и может быть причиной рецидива остановки сердечной деятельности. Тяжесть этой дисфункции обусловлена продолжительностью отсутствия коронарного кровотока во время остановки сердца. *Дисфункция миокарда* — главная причина ранней постреанимационной летальности, несмотря на успешно проведенную СЛР. Проявления дисфункции миокарда (артериальная гипотензия, нарушение сердечного ритма, развитие отека легких) возникают через несколько часов после проведенной СЛР и достигают пика через 8 ч. Через 24 ч после восстановления кровообращения функция миокарда начинает улучшаться, и обычно в течение следующих 48–72 ч восстанавливается. Патофизиология миокардиальной дисфункции объясняется

реперфузионным и цитокин-опосредованным повреждением миокарда, а также вторичным его повреждением катехоламинами и электрическим током (дефибрилляция). У детей первоначально может развиваться гипердинамический тип кровообращения, а затем — сердечная недостаточность. Постреанимационная дисфункция миокарда отмечается примерно у $\frac{2}{3}$ детей, перенесших СЛР, и в последующем она, как правило, разрешается, вследствие чего ее можно считать модифицируемым фактором риска летального исхода.

В исследованиях, посвященных остановке сердца у детей за пределами стационара, было установлено, что повышение уровня тропонина I и уменьшение фракции укорочения левого желудочка и фракции выброса связаны с повышением летальности. Левожелудочковая диастолическая дисфункция выявлена у 64 % детей, систолическая дисфункция — у 41 %. После восстановления сердечной деятельности частым наблюдением у детей являются нарушения сердечного ритма, которые могут усугубляться введением катехоламинов с целью поддержания сердечного выброса.

Нарушения сердечного ритма, наблюдаемые в постреанимационном периоде у детей, представлены главным образом предсердными и желудочковыми экстрасистолиями, суправентрикулярными и желудочковыми тахикардиями. Блокады сердца наблюдаются очень редко и, как правило, возникают при миокардитах. Спровоцировать развитие аритмий могут многие вазоактивные лекарственные средства, а также применение индуцированной гипотермии, при которой чаще наблюдается брадикардия, не требующая лечения.

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Сочетание системной ишемии с последующим восстановлением тканевой перфузии приводит к развитию состояния, напоминающего синдром сепсиса, с повышением в крови уровня цитокинов, активацией коагуляционных путей и ингибированием противосвертывающей системы.

Системная воспалительная реакция после восстановления спонтанного кровообращения во многом обусловлена активацией эндотелия, вызванной гипоксией. Клетки эндотелия устойчивы к гипоксии и способны поддерживать свой метаболизм даже при очень низком напряжении кислорода. Изначально это является защитным механизмом, однако при длительной и тяжелой гипоксии реакция эндотелия становится провоспалительной.

У значительной части пациентов в постреанимационном периоде развивается острое повреждение почек. Объясняется это тем, что в физиологических условиях мозговой слой почечной паренхимы функционирует

на пороге максимальной экстракции кислорода, и в условиях глубокой ишемии и гипоксии во время клинической смерти и раннего постреанимационного периода происходит повреждение канальцевого аппарата почек с развитием острой почечной недостаточности.

Во время проведения СЛР у ребенка может произойти разрыв желудка, а в постреанимационном периоде возможно развитие острых язв слизистой оболочки желудка, которая в условиях гипоксии не способна защищаться от агрессивного кислого желудочного содержимого. Постреанимационная ишемия желудочно-кишечного тракта сопровождается нарушением проницаемости кишечного барьера и транслокацией кишечной микрофлоры. Кроме того, из-за развивающейся недостаточности пищеводного сфинктера повышается риск аспирации желудочного содержимого.

После восстановления эффективного кровообращения брыжеечный кровоток особенно чувствителен к воздействию активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что сопровождается нарушением гемодинамики органов брюшной полости, и, в первую очередь, печени. Клиническими проявлениями ишемического гепатита является повышение уровня трансаминаз, холестатических ферментов, билирубина (по мере набухания ишемизированной ткани печени отток желчи по желчевыводящим путям снижается). Это, по-видимому, связано в большей степени с проявлениями недостаточности правых отделов сердца и венозным застоем в печени, а не с самим шоковым состоянием. Поэтому осторожное применение инотропных средств и волемической нагрузки является наиболее эффективным способом защиты печени.

Еще одним проявлением постреанимационной болезни является транзиторная гипергликемия критического состояния, обусловленная развитием относительной инсулинорезистентности, наличием высоких уровней эндогенных катехоламинов и кортизола, что сопровождается возросшей интенсивностью глюконеогенеза и гликогенолиза. Обычно максимальное повышение уровня гликемии отмечается в первые 12–18 ч после восстановления кровообращения, а затем сывороточный уровень глюкозы снижается до нормы.

Выраженность гипергликемии может усугубиться на фоне проведения гипотермии. Стойкая «стрессорная» гипергликемия ассоциируется с худшей выживаемостью.

При сочетании глобального ишемического повреждения вследствие остановки кровообращения и глобального реперфузионного повреждения в постреанимационном периоде происходит образование огромного количества свободных жирных кислот, свободных радикалов, липидных фрагментов, продуктов распада клеток с выбросом их в системный кровоток, что проявляется чрезмерной активацией иммунной системы организма.

Происходит активация системы комплемента, эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии и хемокины, активированные лейкоциты выбрасывают провоспалительные молекулы.

В дополнение к этому клинические проявления системного реперфузионного повреждения включают повышение капиллярной проницаемости с развитием синдрома капиллярной утечки со снижением внутрисосудистого объема, коагулопатию, синдром надпочечниковой недостаточности.

Все это сопровождается нарушением доставки и утилизации кислорода и способствует развитию синдрома полиорганной дисфункции/недостаточности (рис. 4).

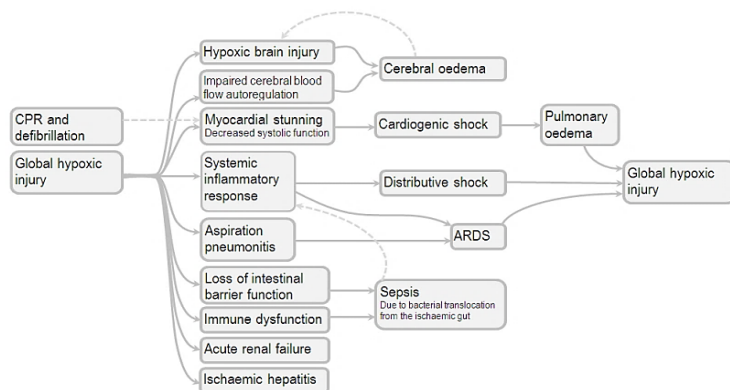


Рис. 4. Патогенез полиорганной недостаточности после восстановления спонтанного кровообращения

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КЛИНИЧЕСКУЮ СМЕРТЬ

Проведение СЛР — это всегда стрессовая ситуация, и во время реанимации часто невозможно выяснить ряд вопросов, касающихся того, что могло послужить причиной смерти ребенка. Главной задачей, которую требуется решить в постреанимационном периоде, является диагностика и лечение причины, вызвавшей клиническую смерть. Неспособность определить и устранить первоначальную причину ставит пациента под угрозу повторной остановки сердца. При поступлении ребенка в отделение интенсивной терапии и реанимации параллельно с оценкой его состояния необходимо:

- уточнить время и место, где произошла остановка сердца;
- уточнить обстоятельства, предшествовавшие клинической смерти;

- уточнить, подтверждена ли остановка сердца и была ли она прогнозируемой;
- уточнить время начала СЛР, кто ее начинал, и продолжительность СЛР;
- уточнить исходный сердечный ритм до начала реанимации (если была возможность его оценить);
- уточнить, проводилась ли дефибриляция;
- уточнить введенные дозы и кратность введения адреналина и других (каких) лекарственных средств;
- уточнить объем введенной жидкости;
- уточнить, отмечались ли повторные остановки сердца.

На всех этапах интенсивной терапии постреанимационной болезни основной целью является ограничение продолжающегося реперфузионного повреждения и профилактика повторной остановки сердца. Выведение пациента из шока и стабилизация его состояния требует определенной последовательности действий (рис. 5).

Существует множество клинических состояний, которые существенно осложняют ведение пациента после клинической смерти: лихорадка и септический шок, стойкая гиперкарбия или гипоксемия на фоне продолжающейся острой дыхательной недостаточности, электролитный дисбаланс, гиповолемия и пр. Лечение постреанимационной болезни должно быть начато незамедлительно после восстановления кровообращения, при этом многие лечебные мероприятия могут быть реализованы независимо от того, где произошла остановка сердца. Скоординированный и комплексный подход к неотложной помощи, начиная с догоспитального этапа и заканчивая отделением интенсивной терапии, может улучшить выживаемость детей после успешной реанимации. Интенсивная терапия сразу после восстановления кровообращения должна включать мероприятия по поддержанию системной перфузии и функций витальных органов.

Приоритеты постреанимационной интенсивной терапии:

- избегать артериальной гипотензии;
- поддерживать нормоксию;
- поддерживать нормогликемию;
- избегать гипервентиляции;
- избегать перегревания и гипертермии;
- рассмотреть возможность целевого контроля температуры (индуцированной гипотермии).

Цели интенсивной терапии постреанимационной болезни:

1. Поддержание нормальных возрастных гемодинамических и коагулологических параметров.
2. Поддержание уровня K^+ в пределах 3,5–5,0 ммоль/л (пересмотреть при наличии аритмий).
3. Поддержание уровня Mg^{++} более 1,0 ммоль/л (снижение риска развития дрожи при индуцированной гипотермии).

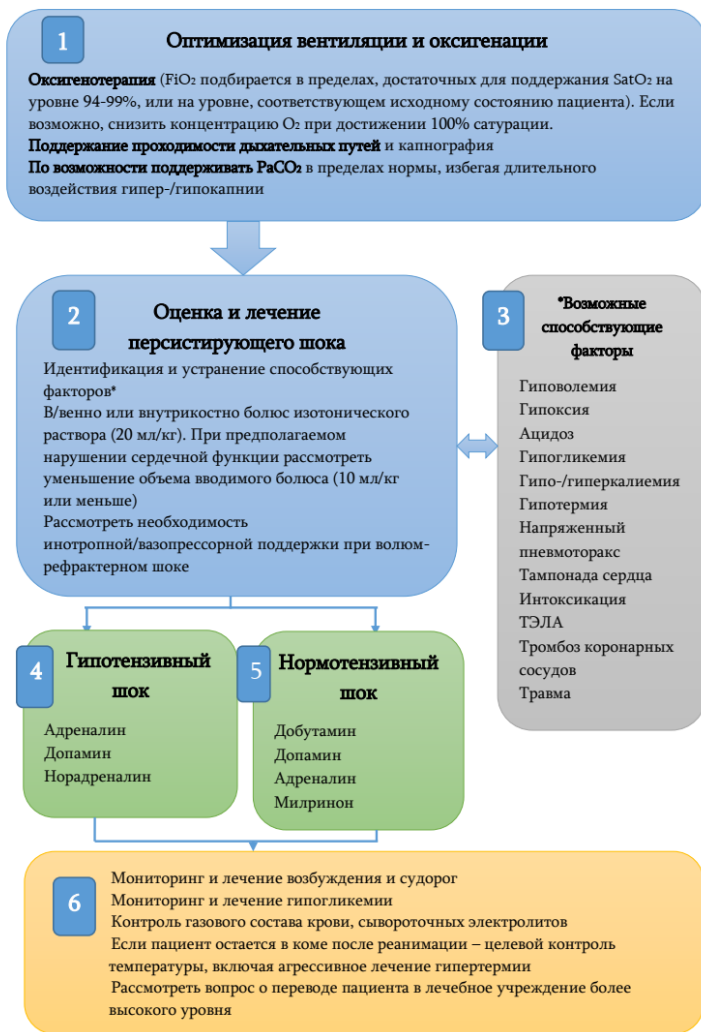


Рис. 5. Алгоритм действий при лечении шока после восстановления устойчивого кровообращения

4. Поддержание нормогликемии (уровень глюкозы крови — более 3,0 и менее 10,0 ммоль/л; у детей с высоким риском развития гипогликемии (глюкоза крови $\leq 3,0$ ммоль/л). Необходима ранняя коррекция гипогликемии 10%-ным раствором глюкозы (2,0 мл/кг болюсом и последующая непрерывная

инфузия глюкозы) во избежание развития судорог и их неврологических последствий.

5. Поддержание адекватной почечной перфузии: диурез выше 1,0 мл/кг/ч.

6. Поддержание объема жидкости ограничивается 80 % от нормы, пока пациент находится под седацией или миоплегией.

7. Голодание («ноль через рот») из-за риска развития ишемии кишечника в первые 24 ч.

8. При подозрении на инфекцию/сепсис — антибактериальная терапия.

9. Коррекция ацидоза бикарбонатом натрия. Рекомендуется в случае катехоламин-резистентного шока на фоне ацидоза (снижение эффекта катехоламинов — рис. 6), при остановке сердца вследствие отравления трициклическими антидепрессантами, при гиперкалиемии и гипермагниемии. Преобразование бикарбоната в CO_2 и воду требует адекватной вентиляции для поддержания нормокапнии.

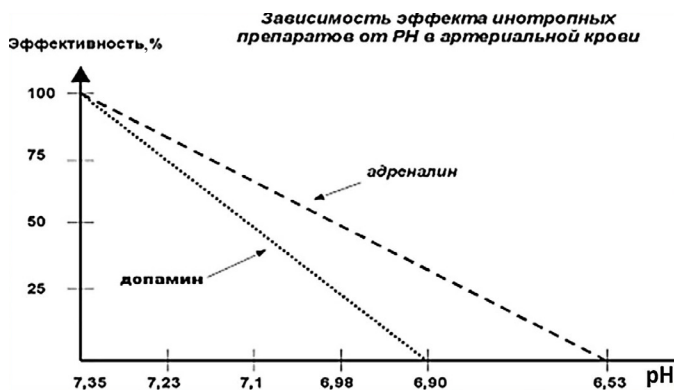


Рис. 6. Зависимость эффекта катехоламинов от уровня pH артериальной крови

РАННЯЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ

Нестабильность гемодинамики после восстановления кровообращения характерна для пациентов любого возраста. Артериальная гипотензия в постреанимационном периоде обусловлена сочетанием дисфункции миокарда с синдромом ишемии-реперфузии. Она может привести к вторичному повреждению головного мозга и миокарда в раннем постреанимационном периоде (первые 6 ч после СЛР). Рано возникающая гипотензия у детей является предвестником неблагоприятного исхода в отдаленном постреанимационном периоде.

Артериальная гипотензия после восстановления спонтанного кровообращения ранее определялась как снижение систолического артериального давления менее 5-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста. У 56 % детей, перенесших клиническую смерть, возникшую в стационаре, низкое систолическое давление (менее 5-го перцентиля для данного возраста и пола) в течение первых 6 ч после восстановления кровообращения сопровождалось увеличением внутрибольничной летальности и неблагоприятным неврологическим исходом. Нормальная частота сердечных сокращений и нормотензия в первый час после реанимации сопровождаются улучшением выживаемости даже у детей после внебольничной остановки кровообращения.

Вместе с тем остается неясным, какие уровни артериального давления (АД) в постреанимационном периоде следует считать оптимальными для выпышения выживаемости и улучшения неврологических исходов у детей.

В недавней работе М. Gardner et al. (2023 г.) на основе изучения состояния гемодинамики 693 детей, перенесших клиническую смерть, установлено, что у пациентов, у которых в первые 6 ч постреанимационного периода систолическое АД было выше 10-го перцентиля, длительность СЛР была короче, они получали меньшие дозы адреналина, бикарбоната натрия и кальция во время реанимации, в постреанимационном периоде у них была ниже потребность в вазопрессорах и инотропах, и в итоге выживаемость и неврологические исходы у них были лучше [16].

Не менее важным оказалось и поддержание на оптимальном уровне диастолического АД. В этой же работе авторы показали, что лучшая выживаемость и более благоприятный неврологический исход отмечен у детей, у которых в постреанимационном периоде (первые 6 ч после СЛР) диастолическое АД было выше 50-го перцентиля для возраста, пола и роста (рис. 7).

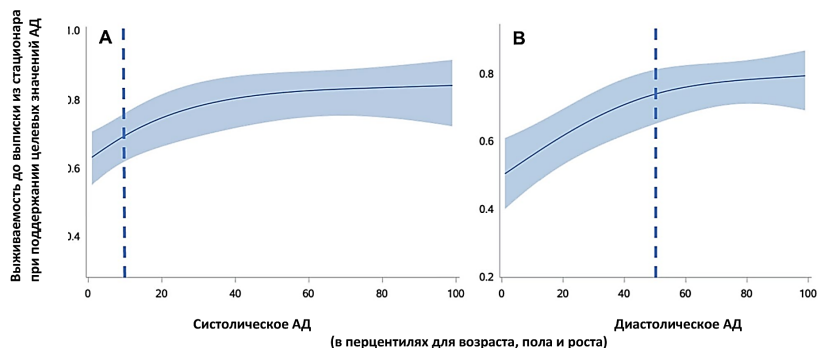


Рис. 7. Связь выживаемости детей в постреанимационном периоде (0–6 ч) с показателями систолического и диастолического давления

Качественных доказательств касательно оптимальной стратегии по нормализации гемодинамики у детей с постреанимационной болезнью на сегодняшний день нет. Также не определен оптимальный вазоактивный препарат или комбинация вазоактивных средств, поэтому их выбор должен быть адаптирован к каждому пациенту и скорректирован по мере необходимости. Важен индивидуальный подход, направленный на поддержание адекватной перфузии без создания чрезмерной нагрузки на миокард, особенно в группе детей с сердечно-сосудистой патологией.

До настоящего времени неясно, может ли причинить вред повышение АД вследствие введения жидкостей и инотропных/вазопрессорных лекарственных средств, хотя в ряде обсервационных исследований у детей и взрослых было показано, что выживаемость пациентов, нуждавшихся во введении вазоактивных лекарственных средств, оказалась ниже. В то же время, исходя из последних данных, следует поддерживать более высокие уровни АД, чем это рекомендовалось ранее.

Лечение аритмий зависит от вызвавшей их причины и гемодинамических последствий. Экстрасистолия, как предсердная, так и желудочковая, обычно не требует терапии. Для сохраняющихся в постреанимационном периоде аритмий выбор антиаритмических лекарственных средств очень сильно зависит от исходной сердечной патологии функции сердца. Некоторые антиаритметики (амиодарон, прокаинамид, соталол) противопоказаны пациентам с синдромом удлиненного интервала QT, синдромом Бругада или внутрисердечной блокадой.

Следовательно, лечение артериальной гипотензии и дисфункции миокарда в постреанимационном периоде должно учитывать клиническую ситуацию и опираться на данные мониторинга гемодинамики и сердечной функции, оценки уровня лактата в артериальной крови и сатурации центральной венозной крови.

Для определения венозной сатурации наиболее часто используется кровь из верхней полой вены (центральная венозная сатурация, ScvO₂) и проксимальной части легочной артерии (смешанная венозная сатурация, SvO₂). Нормальная величина венозной сатурации зависит от точки ее измерения и определяется перфузией органов в данном анатомическом регионе и количеством потребляемого в нем кислорода (соотношение перфузия/потребление). Так, ScvO₂ отражает перфузию и кислородный баланс в органах, расположенных выше сердца (головной мозг, мышцы верхних конечностей, верхнего плечевого пояса и головы). В покое головной мозг имеет более низкий, чем в органах брюшной полости, кровоток, но достаточно высокое потребление кислорода, что предопределяет относительно низкое значение венозной сатурации в крови, оттекающей от головного мозга.

В покое у здорового человека ScvO₂ обычно на 2–5 % ниже, чем SvO₂. Это обусловлено большей экстракцией кислорода в органах верхней

половины туловища и головы, в том числе в головном мозге, а также высоким абдоминальным кровотоком. Следует отметить, что высокий кровоток в органах брюшной полости, в частности в почках и печени, значительно превышает метаболические потребности этих органов и необходим для обеспечения их экскреторной и детоксикационной функции.

Нормальная величина $ScvO_2$ составляет 65–75 %, а SvO_2 — 70–80 %. Самой частой причиной десатурации венозной крови является глобальное нарушение перфузии органов вследствие снижения сердечного выброса. Гипоперфузия может быть обусловлена как первичным нарушением насосной функции сердца, так и гиповолемией различного генеза.

Кроме тканевой гипоперфузии снижение венозной сатурации может быть обусловлено артериальной гипоксемией, а также снижением концентрации гемоглобина, в том числе на фоне гемодилюции.

На фоне проводимой терапии (восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК) и улучшение доставки кислорода) у значительного числа пациентов выявляются дистрибутивные нарушения, которые проявляются повышением венозной сатурации. При этом «супранормальное» значение насыщения венозной крови кислородом не должно рассматриваться как признак избыточной доставки кислорода или чрезмерной перфузии. Рост венозной сатурации в данном случае может указывать на снижение тканевого кровотока в результате системного шунтирования, а также на подавление митохондриального дыхания, сопровождающееся уменьшением экстракции кислорода (митохондриально-микроциркуляторный дистресс-синдром).

Таким образом, в этой ситуации рост венозной сатурации не исключает тканевую гипоксию, а свидетельствует о нарушениях со стороны микроциркуляции и утилизации кислорода.

Кроме того, повышение уровня венозной сатурации может быть связано со снижением функциональной активности органов, например, при тяжелом повреждении головного мозга, когда происходит резкое снижение потребления им кислорода.

Остановка кровообращения приводит к падению $ScvO_2$ до 5–20 %. Отмечено, что неспособность достигнуть хотя бы 40 % уровня центральной венозной сатурации при проведении СЛР сопровождается 100%-ной летальностью. При увеличении $ScvO_2$ до 40–72 % вероятность благоприятного исхода резко возрастает. Наибольшая вероятность восстановления спонтанного кровообращения достигается при повышении $ScvO_2 > 72$ %. Мониторинг $ScvO_2$ на фоне предполагаемой электромеханической диссоциации и идиовентрикулярного ритма позволяет выявить наличие спонтанного кровообращения более чем у 35 % пациентов, что свидетельствует о ложной диагностике электромеханической диссоциации [17].

В раннем постреанимационном периоде пациенты часто остаются гемодинамически нестабильными, при этом высок риск повторной остановки кровообращения. В этой ситуации снижение $ScvO_2 < 40\text{--}50\%$ свидетельствует о высокой вероятности повторной остановки кровообращения, тогда как ее значение в пределах $60\text{--}70\%$ говорит о стабильности гемодинамики. При длительном повышении центральной венозной сатурации ($> 80\%$) на фоне низкой доставки кислорода также очень высока вероятность неблагоприятного исхода, т. к. данные изменения свидетельствуют о неспособности тканей утилизировать кислород [18]. Подобные изменения чаще всего встречаются при длительной остановке кровообращения и на фоне использования высоких доз вазопрессоров [19].

ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

После остановки сердца часто наблюдаются изменения парциального давления CO_2 в артериальной крови (гипер- или гипокапния), которые могут существенно повлиять на исход заболевания. При гипокапнии ($PaCO_2 < 35$ мм рт. ст.) развивается ишемия мозга вследствие церебрального ангиоспазма, а при гиперкапнии ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.) возникающая церебральная вазоплегия может быть причиной развития отека мозга.

Развитие дыхательной недостаточности в постреанимационном периоде обусловлено целым рядом причин, среди которых — терминальный отек легких, аспирация желудочного содержимого, ишемическое и реперфузионное повреждение легочного сосудистого эндотелия, травма легких во время проведения СЛР.

Клиническая картина острой дыхательной недостаточности во многом напоминает симптоматику острого респираторного дистресс-синдрома, однако респираторная терапия этого вида дыхательной недостаточности будет отличаться от ИВЛ при «классическом» остром респираторном дистресс-синдроме. Во время интенсивной терапии постреанимационной болезни может быть оправдано применение протективной стратегии ИВЛ, включающее использование низкого дыхательного объема и положительного давления к концу выдоха для минимизации повреждения легких и гемодинамических нарушений, но при этом возможно развитие гиперкапнии, приводящей к чрезмерной церебральной вазодилатации, что чревато развитием внутричерепной гипертензии и отека мозга.

Целью ИВЛ является поддержание нормокапнии ($PaCO_2$ — $35\text{--}45$ мм рт. ст.) или уровня $PaCO_2$, специфичного для конкретного состояния ребенка (например, «синий порок» сердца). Очень важно провести раннюю оценку $PaCO_2$ после начала ИВЛ, при этом нужно отметить, что данные капнографии,

как косвенного метода контроля PaCO_2 , следует оценивать осторожно, поскольку на уровень PetCO_2 влияют и другие факторы (сердечный выброс, увеличение мертвого пространства).

ПОДДЕРЖАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Поскольку в результате остановки сердца происходит срыв ауторегуляции мозгового кровотока, уровень церебрального перфузионного давления (ЦПД) становится зависимым от уровня среднего систолического артериального давления (САД) и внутричерепного давления (ВЧД): $\text{ЦПД} = \text{САД} - \text{ВЧД}$. Однако крупных мультицентровых исследований, посвященных определению и поддержанию оптимальных значений ЦПД у детей, остающихся в коме после восстановления кровообращения, на сегодняшний день нет.

В настоящее время стратегия церебральной реанимации представлена следующим образом (рис. 8).



Рис. 8. Стратегия церебральной реанимации

В исследовании R. Shetty et al. [21], посвященном изучению изменений и методов коррекции ЦПД у детей с тяжелыми инфекционными поражениями ЦНС, установлено, что в первые 48 ч заболевания динамика среднего АД строго соответствует динамике ЦПД. Значительное повышение ЦПД и снижение внутричерепного давления отмечалось только через 24 ч применения протокола по снижению внутричерепной гипертензии и поддержанию САД. Установлено, что среднее церебральное перфузионное давление у выживших детей было выше 50 мм рт. ст., а у выживших без неврологических последствий оно превышало 60 мм рт. ст. Таким образом, поддержание САД в первые 24 ч является критически важной мерой для оптимизации ЦПД. Авторы указывают, что в изученной группе детей внутричерепное давление оставалось стабильным

при уровне САД от 73 до 87 мм рт. ст. Однако неясно, как изменяется перфузия мозга при таком уровне САД у детей с нарушенной ауторегуляцией церебрального кровотока после остановки сердца. В настоящее время описан эффект, известный как «гистерезис», при черепно-мозговой травме. В основе этого эффекта лежит то, что поврежденный головной мозг требует более высокого перфузионного давления, чем в норме, чтобы обеспечить адекватный церебральный кровоток. Предполагается, что целевой уровень ЦПД у детей моложе двух лет должен составлять более 60 мм рт. ст., у детей старше двух лет — более 70 мм рт. ст. [23].

В 2019 г. K. Ameloot et al. предложили вместо стандартизованных целевых показателей АД поддерживать уровень САД, ориентируясь на показатели двух параметров: индекса церебральной оксигенации, определяемого с помощью спектроскопии в близком к инфракрасному диапазоне (NIRS), и индекса реактивности давления, представляющего собой коэффициент корреляции между внутричерепным давлением и САД. Это, по мнению авторов, должно помочь в определении оптимального для каждого конкретного пациента уровня САД. Считается, что оптимальное САД — это диапазон, соответствующий минимальному значению индекса церебральной оксигенации и индекса реактивности давления (близкому к нулю или отрицательному) [22].

ЦЕЛЕВОЙ КОНТРОЛЬ ТЕМПЕРАТУРЫ

Важная часть интенсивной терапии пациентов в постреанимационном периоде — это мониторинг и контроль температуры тела. Актуальность данного мониторинга обусловлена тем, что гипотермия оказывает нейропротекторное действие, а гипертермия может усугубить повреждение мозга.

Цель активного управления температурой тела у пациента с постреанимационной болезнью заключается в том, чтобы как можно быстрее достичь нормотермии (36,0–36,5 °C), и этот целевой контроль температуры должен проводиться не менее 72 ч. Дальнейшие 48 ч активного температурного контроля — на усмотрение лечащего врача.

Если у ребенка после реанимации температура ядра (в пищеводе, мочевом пузыре или прямой кишке) составляет менее 35,5 °C, необходимо медленно согревать ребенка до достижения нормотермии. При этом скорость повышения температуры ядра не должна превышать 0,5 °C каждые 2 ч.

При начальной температуре ядра в пределах 35,5–37,9 °C требуется поддержание температуры ядра в пределах 36,0–36,5 °C.

В случае, когда после реанимации начальная температура ядра равна или выше 38,0 °C, требуется быстрое охлаждение ребенка до 36,0–36,5 °C, причем иногда приходится прибегать к комбинированным методам охлаждения.

Продолжаются дискуссии касательно вопроса, что благоприятнее влияет на неврологический исход и выживаемость детей в постреанимационном периоде — умеренная индуцированная гипотермия (поддержание температуры тела в пределах 32–34 °C) или нормотермия (температура тела в пределах 36–37,5 °C). В мультицентровом исследовании (36 центров, 295 детей) при сравнении детей с постреанимационной болезнью, которым проводилась терапевтическая гипотермия, и детей, лечившихся без ее применения, установлено, что значимых различий в выживаемости и неврологических исходах у детей обеих групп не выявлено. Летальность через 1 год в этих группах значительно не различалась, однако выживаемость была более длительной у детей после терапевтической гипотермии [24].

На сегодняшний день нет конкретных рекомендаций по применению целевого контроля температуры у детей с постреанимационной болезнью.

В заявлении рабочей группы по педиатрии Международного комитета по реанимации (ILCOR) 2010 г. рекомендуется рассмотреть проведение терапевтической гипотермии (от 32 °C до 34 °C) у младенцев и детей с остановкой сердца, которые остаются в коме после реанимации.

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии [25], лечебная гипотермия (32–34 °C в течение 24 ч) должна обязательно применяться у пациентов, находящихся после СЛР в коматозном состоянии, если исходным сердечным ритмом во время клинической смерти у них была либо желудочковая тахикардия без пульса, либо фибрилляция желудочков. У пациентов, находящихся в коме после остановки сердца вследствие электро-механической диссоциации или асистолии, лечебная гипотермия, возможно, улучшает выживаемость и функциональный неврологический исход по сравнению со стандартным лечением.

К *лечебным эффектам гипотермии* относят:

- замедление скорости истощения запасов АТФ;
- снижение эксайтотоксичности высвобождаемых нейротрансмиттеров;
- ограничение повреждения гематоэнцефалического барьера;
- изменение активности внутриклеточных мессенджеров;
- уменьшение воспалительной реакции;
- изменение экспрессии генов и синтеза белка;
- снижение концентрации внутриклеточного кальция и изменение регуляции глутаматных рецепторов.

Методика индуцированной гипотермии. Проведение методики индуцированной гипотермии можно разделить на 3 этапа: *индукция гипотермии, поддержание целевой температуры и согревание пациента.*

Индукция гипотермии может быть обеспечена несколькими способами:

1. Использованием размещенных над или под пациентом серво-контролируемых охлаждающих одеял.

2. Охлаждением поверхности тела пакетами со льдом, помещением в холодную ванну или охлаждением с помощью вентилятора.

3. Понижением комнатной температуры.

4. Внутривенным введением охлаждающих растворов хлорида натрия. Это относительно безопасный способ охлаждения, однако болюсное введение холодного раствора может привести к выраженной брадикардии. Кроме того, эндоваскулярные охлаждающие катетеры имеют большой диаметр, могут привести к тромбозу у маленьких детей, поэтому их можно использовать только у детей старшего возраста.

Целевая температура должна быть достигнута максимально быстро для наилучшего эффекта, однако оптимальное время для ее достижения не установлено. Необходимо постоянно контролировать центральную температуру пациента (температурные датчики в пищеводе, прямой кишке или мочевом пузыре).

Снижение температуры тела до 32–34 °C приводит к снижению скорости метаболизма у пациента. Гипотермия сопровождается развитием гипокалиемии, гипофосфатемии, гипомагниемии и гипокальциемии, которые могут быть причиной аритмий, снижает чувствительность к инсулину, повышая, таким образом, риск гипергликемии, а также сопровождается брадикардией и артериальной гипотензией. Тромбоцитопения, наблюдающаяся при гипотермии, не связана с кровотечениями. Гипотермия может изменить функцию иммунной системы, однако увеличения частоты развития инфекций при проведении гипотермии не выявлено.

Поддержание гипотермии. Поддержание температуры тела на уровне 32–34 °C требует непрерывного и тщательного контроля температуры тела во избежание ее значительных колебаний. Это достаточно сложная задача, поскольку только у 78 % пациентов удастся поддерживать рекомендованный температурный диапазон. Примерно у 15 % детей отмечается снижение температуры тела ниже 32 °C, что сопровождается повышением летальности.

Практически всегда для предотвращения дрожи в процессе поддержания гипотермии требуется проведение нейромышечной блокады (болюсное введение или титрование недеполяризующего миорелаксанта рокурония) в течение по меньшей мере первых 12–24 ч после СЛР.

Оптимальное время, в течение которого следует поддерживать гипотермию, неизвестно. Установлено, что у детей, находящихся в коме после клинической смерти, гипотермия в течение 24–48 ч относительно безопасна.

Согревание пациента. Наиболее приемлемый метод и скорость согревания пациента также остаются предметом дискуссий. Согревание детей обычно проводят со скоростью, повышающей температуру тела пациента не более чем на 0,5 °C каждые 2 ч. Это позволяет снизить риск гипоперфузии головного мозга, вазогенного отека мозга и острой системной гипотензии.

Стойкая постоянная гипертермия является прогностически неблагоприятным фактором в плане неврологических исходов. Поэтому при проведении интенсивной терапии постреанимационной болезни необходимо активно бороться с гипертермией (температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Непрерывный мониторинг температуры ядра и активный целевой контроль температуры особенно важен у детей, находящихся в коме после реанимационных мероприятий.

В обновленном руководстве АНА PALS 2015 г. рекомендуется для лечения детей в коме после перенесенной на дому клинической смерти поддерживать либо нормотермию ($36\text{--}37,5^{\circ}\text{C}$) в течение 5 сут, либо гипотермию ($32\text{--}34^{\circ}\text{C}$) в течение 2 сут с поддержанием нормотермии в течение следующих трех суток.

СЕДАЦИЯ И НЕЙРОМЫШЕЧНАЯ БЛОКАДА

Выбор лекарственных средств и доз препаратов у разных пациентов должны определяться сопутствующей патологией, возрастом пациента, степенью неврологического повреждения и временем, прошедшим после клинической смерти. Каких-либо конкретных рекомендаций для принятия решения об анальгезии/седации детей с постреанимационной болезнью на сегодняшний день нет. Седация и анальгезия необходимы для того, чтобы устранить дрожь у ребенка при проведении гипотермии, поскольку она повышает скорость метаболизма головного мозга при сниженной в результате низкого сердечного выброса доставке кислорода. Дрожь может также привести к повышению температуры тела, что усложняет проведение гипотермии.

Лекарственными средствами первой линии для устранения дрожи считаются опиоиды, которые вводятся болюсно либо в виде продленной инфузии. Необходим контроль дозы и скорости вводимых препаратов с целью предупреждения артериальной гипотензии.

Использование миорелаксантов может способствовать снижению температуры у пациентов с постреанимационной болезнью, требует меньших доз седативных средств и опиоидов, позволяет добиться синхронности пациента с вентилятором при проведении ИВЛ, однако при их применении сложно провести адекватную неврологическую оценку пациента. Кроме того, миорелаксанты могут маскировать наличие судорожного синдрома и пролонгируют длительность пребывания пациента на ИВЛ вследствие затруднения восстановления спонтанного дыхания по причине выраженного угнетения функции диафрагмы.

Необходимо помнить, что во время проведения гипотермии фармакокинетика и фармакодинамика седативных препаратов и миорелаксантов будет изменена, увеличится их клиренс печенью и почками вследствие дисфункции этих органов в постреанимационном периоде, что приведет к увеличению времени действия указанных лекарственных средств.

ЛЕЧЕНИЕ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Сроки появления судорог в постреанимационном периоде вариабельны, поэтому необходима настороженность и постоянный мониторинг. Судорожный синдром в постреанимационном периоде отмечается у 10–50 % детей. Примерно у половины этих детей судороги могут быть без моторного компонента и выявляться в виде эпилептического статуса только на электроэнцефалограмме. Особенно часто такие субклинические судорожные приступы отмечаются у детей, подвергшихся гипотермии.

Судороги нельзя предсказать на основании каких-либо клинических признаков, поэтому необходимо как можно ранее наладить ЭЭГ-мониторинг детей в постреанимационном периоде. Наличие судорог в постреанимационном периоде, как правило, ассоциируется с более грубыми неврологическими изменениями у выживших детей. В 35 % случаев судороги могут привести к развитию рефрактерного эпилептического статуса. Судороги увеличивают метаболические потребности головного мозга, повышают внутричерепное давление и относятся к клинически значимым факторам вторичного повреждения головного мозга. К сожалению, окончательно не решен вопрос, какие судороги подлежат обязательному лечению — клинически выраженные или также и электрографические, хотя в последнее время все больше исследователей склоняются к мнению, что лечению подлежат все варианты судорог, в том числе и без моторного компонента.

При отсутствии возможности проведения продолжительного мониторинга функции мозга (CFAM — the cerebral function analyzing monitor) или ЭЭГ врач должен быть готов снизить порог показаний для введения противосудорожных средств с целью предотвращения судорожного приступа. Указанием на необходимость проведения противосудорожной терапии являются:

- внезапное расширение зрачков (исключить медикаментозный мидриаз);
- внезапное изменение АД и частоты сердечных сокращений.

В обзоре 2013 г., выполненном в крупных университетских клиниках США и Канады, по результатам непрерывного мониторинга ЭЭГ у детей в постреанимационном периоде рекомендовано с целью выявления электроэнцефалографических судорог начинать контроль ЭЭГ как можно раньше после восстановления эффективного кровообращения, и проводить этот мониторинг на протяжении 24–48 ч, а у пациентов, подвергшихся гипотермии, рекомендуется продолжать мониторинг ЭЭГ еще в течение 24 ч после ее окончания.

С противосудорожной целью рекомендуется непрерывная инфузия бензодиазепинов, в частности, мидазолама, в сочетании с леветирацетамом (кеппра), обладающим менее выраженным аритмогенным эффектом, чем фенитоин, хотя указывается, что оба этих противоэпилептических средства достаточно

эффективны. Миоклонические судороги могут быть невосприимчивы к лечению. При лечении судорожных приступов необходимо учитывать возможные побочные эффекты противосудорожных средств (аритмии, артериальная гипотензия, угнетение дыхания). Кроме того, седативный эффект, вызванный противосудорожными препаратами, может осложнить неврологическое обследование.

ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Контроль гликемии. Установлено, что пиковые повышения концентрации глюкозы в первые 12 ч после реанимации не связаны с повышением летальности. Однако стойкая гипергликемия, как и гипогликемия, связаны с неблагоприятным течением постреанимационной болезни.

Тем не менее, поддержание нормогликемии у детей путем титрования инсулина чревато неконтролируемыми эпизодами опасной гипогликемии. Целевым значением гликемии является уровень глюкозы $> 4,0$ и < 10 ммоль/л.

Выявление и лечение надпочечниковой недостаточности. На сегодняшний день исследований, посвященных выявлению, оценке степени тяжести, эффективности лечения надпочечниковой недостаточности у детей, перенесших постреанимационную болезнь, нет. Согласно данным, полученным у взрослых, после остановки сердца относительная надпочечниковая недостаточность встречается часто и связана с низкой выживаемостью.

Установлено, что по сравнению с выжившими у умерших взрослых отмечались более высокие уровни кортизола и АКТГ, и менее выраженный ответ на тест АКТГ-стимуляции в первые 48 ч после реанимации. Однако назначение стресс-доз гидрокортизона для лечения шока в постреанимационном периоде не улучшает исход постреанимационной болезни, включая время выведения из шока, неврологические исходы и выживаемость.

Тем не менее, в рекомендациях Общества критической медицины у взрослых больных используют кортикостероиды после реанимации при явлениях адреналовой недостаточности, хотя данные рекомендации имеют слабую силу.

Около 30 % детей в критическом состоянии имеют относительную адреналовую недостаточность, хотя истинная ее частота не установлена. Поскольку убедительных доказательств для использования кортикостероидов в постреанимационном периоде у детей нет, предлагается рассматривать необходимость их назначения в случае, если у пациента имеет место рефрактерный шок с высокой вероятностью адреналовой недостаточности.

Лечение почечной недостаточности. Частота острого повреждения почек у детей с постреанимационной болезнью составляет примерно 37 %,

и около 6,4 % детей нуждаются в проведении почечной заместительной терапии в течение первых 48 ч после реанимации. Появление признаков острого повреждения почек сопровождается увеличением летальности.

Факторами риска развития тяжелого острого повреждения почек являются высокий уровень креатинина, наступление клинической смерти в стационаре, использование высоких доз адреналина во время реанимации, декомпенсированный метаболический ацидоз в постреанимационном периоде. Почечная заместительная терапия требуется реже детям, подвергшимся гипотермии, чем детям с постреанимационной болезнью с поддержанием нормотермии [9]. Важно отметить, что контроль выделительной функции почек необходим на протяжении всего периода лечения постреанимационной болезни с учетом высокого риска развития острого повреждения почек.

Синдром системного воспалительного ответа и нарушения коагуляции. Синдром системного воспалительного ответа является неотъемлемым компонентом постреанимационной болезни, включающим и нарушение каскада коагуляции.

Изучение роли блокирования этих реакций на исход постреанимационной болезни проводилось у взрослых и в экспериментах. У детей такие исследования не выполнялись. Обширные исследования на животных относительно блокирования или модулирования воспалительного ответа показали многообещающие результаты, однако подтвердить их в клинической практике не удалось.

Воспаление разнонаправленно изменяет коагуляционный каскад, поэтому дети с постреанимационной болезнью требуют строгого контроля гемостаза ввиду риска развития коагулопатии и кровотечений, особенно при проведении почечной заместительной терапии и ЭКМО.

В раннем постреанимационном периоде для лечения причины остановки сердца могут потребоваться и другие специализированные целенаправленные вмешательства, например, гемодиализ при остром отравлении, хирургический гемостаз при кровотечении и др. Любое из этих вмешательств может дестабилизировать состояние пациента, поэтому необходимо тщательно взвесить их риск и пользу и четко расставить приоритеты интенсивной терапии.

МОНИТОРИНГ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

Начиная с момента восстановления эффективного кровообращения важно предвидеть развитие системной и органной дисфункции, а также корректировать интенсивную терапию и оценивать ее эффективность. Помощь в выполнении этих задач оказывает постоянный мониторинг, включающий

стандартный или общий мониторинг и некоторые дополнительные виды мониторинга, позволяющие более углубленно контролировать функцию отдельных витальных органов.

Мониторинг при интенсивной терапии постреанимационной болезни:

I. Общий мониторинг:

- насыщение крови кислородом (пульсоксиметрия) — постоянно;
- капнография (количественная);
- АД (инвазивное — по возможности, или неинвазивное);
- постоянный мониторинг сердечного ритма;
- ЭКГ;
- температура тела — постоянно, желательна центральная (пищевод, мочевого пузыря, прямая кишка);
- диурез;
- газы артериальной крови;
- лактат артериальной крови;
- глюкоза крови, электролиты, креатинин;
- общий анализ крови;
- коагулограмма;
- сатурация центральной венозной крови;
- центральное венозное давление;
- рентгенография органов грудной клетки.

II. Дополнительный гемодинамический мониторинг — эхокардиография.

III. Неврологический мониторинг:

- клиническая оценка неврологического статуса;
- электроэнцефалограмма — постоянно;
- КТ или МРТ головного мозга.

Раннее начало мониторинга непосредственно после реанимации в ряде случаев позволяет выявить основное заболевание как непосредственную причину остановки сердца и, соответственно, направить усилия на его лечение.

Следует обратить особое внимание на неврологический мониторинг, особенно у детей с нарушением сознания после восстановления кровообращения. Он необходим для определения терапевтической тактики, направленной на предупреждение вторичного повреждения головного мозга.

На протяжении 45 лет золотым стандартом оценки глубины комы считалась шкала ком Глазго. Однако невозможность вербального контакта у интубированных пациентов, присутствие моторной афазии и делирия заведомо уменьшают баллы в разделе «речевой ответ», что может занижать общую оценку уровня сознания по этой шкале. Существенным является и то, что шкала ком Глазго не оценивает рефлексы ствола мозга, движения глаз или сложные двигательные реакции, что исключает возможность достоверной оценки

состояния пациента с субтенториальным повреждением и при состоянии хронического нарушения сознания [26].

Разработанная в клинике Мейо в 2005 г. E. F. M. Wijdicks et al. [27] шкала Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) оказалась лишенной указанных недостатков. Шкала имеет простую систему оценок, однозначно интерпретирует двигательные реакции, одинаково применима у детей и взрослых, предоставляет дополнительную информацию о прогнозе у пациентов с низким баллом по шкале ком Глазго. Вероятность летального исхода выше у пациентов с наименьшим баллом по шкале FOUR, чем у пациентов с наименьшим баллом по шкале ком Глазго.

Шкала комы FOUR включает 4 параметра:

1. Глазные реакции (открывание глаз и слежение).
2. Двигательные реакции (ответ на боль и выполнение простых команд).
3. Стволовые рефлексы (зрачковый, роговичный и кашлевой).
4. Дыхательные паттерны (ритм дыхания и дыхательные попытки у пациентов на аппарате ИВЛ).

Глазные реакции (E):

1. Глаза открыты, слежение и мигание по команде — 4 балла.
2. Глаза открыты, но нет слежения — 3 балла.
3. Глаза закрыты, открываются на громкий звук, но слежения нет — 2 балла.
4. Глаза закрыты, открываются на боль, но слежения нет — 1 балл.
5. Глаза остаются закрытыми в ответ на боль — 0 баллов.

Двигательные реакции (M):

1. Выполняет команды (знак отлично, кулак, знак мира) — 4 балла.
2. Локализует боль — 3 балла.
3. Сгибательный ответ на боль — 2 балла.
4. Разгибательная поза на боль — 1 балл.
5. Нет ответа на боль или генерализованный миоклонус — 0 баллов.

Стволовые рефлексы (V):

1. Зрачковый и роговичный рефлексы сохранены — 4 балла.
2. Один зрачок расширен и не реагирует на свет — 3 балла.
3. Зрачковый или роговичный рефлекс отсутствует — 2 балла.
4. Зрачковый и роговичный рефлексы отсутствуют — 1 балл.
5. Отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы — 0 баллов.

Дыхательный паттерн (R):

1. Не интубирован, регулярное дыхание — 4 балла.
2. Не интубирован, дыхание Чейна-Стокса — 3 балла.
3. Не интубирован, нерегулярное дыхание — 2 балла.
4. Интубирован, сопротивляется аппарату ИВЛ — 1 балл.
5. Полностью синхронен с аппаратом ИВЛ или апноэ — 0 баллов.

Максимальное число баллов по шкале FOUR — 16, минимальное — 0.

Интерпретация полученных результатов:

- 16 баллов — ясное сознание;
- 15 баллов — умеренное оглушение;
- 13–14 баллов — глубокое оглушение;
- 9–12 баллов — сопор;
- 7–8 баллов — кома I;
- 1–6 баллов — кома II;
- 0 баллов — кома III, гибель коры головного мозга.

Учитывая высокую частоту электрографических судорог после восстановления жизнедеятельности, мониторинг электроэнцефалограммы у таких детей должен быть максимально частым, а при возможности — постоянным. Электроэнцефалограмма представляет объективные данные о функции головного мозга и является неинвазивным методом, выполнимым у постели больного. Выявление альфа-комы, которая реагирует на стимуляцию, может указывать на более благоприятный прогноз постренимационной болезни у ребенка.

Диагностическая нейровизуализация должна быть рассмотрена у детей, которые после реанимации не вернулись к своему исходному неврологическому уровню, при наличии очаговой неврологической симптоматики, либо в случае, когда причина остановки сердца остается невыясненной. Сроки проведения данного вида исследований устанавливаются лечащим врачом в зависимости от состояния ребенка, однако следует отметить, что ранняя КТ головного мозга (до 24 ч от момента восстановления кровообращения) может помочь в выявлении таких причин остановки сердца, как кровоизлияние, черепно-мозговая травма, гидроцефалия, и определить тактику и объем терапевтических мероприятий.

МРТ имеет большую диагностическую точность по сравнению с КТ при оценке тяжести повреждения головного мозга в результате гипоксически-ишемического повреждения.

ОСТАНОВКА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Одна из самых неприятных ситуаций в операционной — это остановка эффективного кровообращения у ребенка во время вводной анестезии или в ходе оперативного вмешательства. Остановка сердца у детей во время подготовки и проведения оперативного вмешательства может быть обусловлена тяжестью основного заболевания и самой операцией, однако примерно половина всех случаев клинической смерти детей в операционной связана

с анестезиологическим пособием. В отчете реестра Pediatric Peri-Operative Cardiac Arrest (POCA) среди первых 289 зарегистрированных случаев остановки сердца в операционной у 150 детей (52 %) выявлена причинно-следственная связь с проводимым анестезиологическим пособием [28]. Это не означает, что во время проведения анестезии были допущены просчеты и ошибки. По оценке экспертов, наиболее вероятно ответственными за остановку сердца являются применяемые во время анестезии лекарственные средства и выполняемые врачом-анестезиологом процедуры при отсутствии других причин.

Наибольшая частота остановок сердца (55 %), обусловленных анестезиологическим пособием, наблюдается у детей в возрасте до 1 года с последующим уменьшением частоты до уровня взрослых в подростковом возрасте [28, 29, 30, 31]. 64 % всех остановок сердца отмечено у прежде здоровых детей (оценка по ASA — 1–2 балла).

Большинство случаев связано с применением стандартных доз анестетиков. Еще в 32 % случаев клиническая смерть обусловлена проблемами со стороны сердечно-сосудистой системы. Общий уровень летальности при остановке сердца у детей, ассоциированной с анестезией, составил 26 %, при этом тяжесть основного заболевания и экстренное хирургическое вмешательство напрямую связаны с неблагоприятным исходом [32].

Наиболее частыми причинами остановки сердца у детей на операционном столе считаются гиповолемия, гиперкалиемия, ингаляционная индукция в анестезию, осложнения, связанные с центральным венозным катетером, венозная воздушная эмболия и гипоксия различного генеза [32]. Менее часто остановка сердца обусловлена токсичностью местных анестетиков, анафилаксией и злокачественной гипертермией. Основные причины периоперационной остановки сердца у детей представлены в табл. 1.

Гиповолемия — одна из наиболее распространенных причин периоперационной остановки сердца у детей. Очень важна правильная оценка волемического статуса ребенка и наличие центрального венозного катетера перед началом операции, что позволит врачу-анестезиологу контролировать объем циркулирующей крови и адекватно восполнять потерю объема. Важно помнить, что дети в возрасте до 24 мес. могут не реагировать на гипотензию увеличением ЧСС, поэтому полностью полагаться на этот показатель, как критерий гиповолемии, нельзя [33].

Гиперкалиемия, как причина остановки сердца во время оперативного вмешательства, может развиваться вследствие нескольких этиологических моментов: трансфузия больших объемов крови с длительным сроком хранения, введение сукцинилхолина, особенно на фоне исходно повышенного уровня калия (почечная недостаточность, применение калийсберегающих диуретиков), рабдомиолиз после тяжелых травм или ожогов. Интраоперационная гиперкалиемия может быть также следствием реперфузии ишемизированного органа или конечности.

Причины периоперационной остановки сердца у детей

Причина остановки сердца	Механизмы, приводящие к остановке сердца
Изменение вolemического статуса: – низкая преднагрузка – перераспределение объема крови	Продолжающееся кровотечение, неточная оценка потери объема циркулирующей крови, неадекватный венозный доступ для возмещения объема жидкости. Вазодилатация (относительная передозировка анестетиков, анафилаксия, сепсис, нейрогенные причины, гипоксия)
Препятствие венозному возврату крови	Тампонада сердца, пневмоторакс, венозная воздушная эмболия
Нарушение сократимости миокарда: – дисфункция миокарда – миопатия	Передозировка анестетиков, метаболические нарушения, сепсис, гипоксия. Инфекционная, идиопатическая, после химиотерапии
Нарушение сосудистого тонуса: – снижение – повышение	Вазодилатация (относительная передозировка анестетиков, анафилаксия, сепсис, нейрогенная вазодилатация, гипоксия). Легочная гипертензия, избыток катехоламинов, вазопрессоров
Нарушение сердечного ритма	Метаболические нарушения: гиперкалиемия (переливание крови, гипералиментация, ятрогения, почечная недостаточность), злокачественная гипертермия, гипокальциемия (переливание крови, почечные нарушения, синдром Ди Джорджи). Гипоксия (дыхательная недостаточность, гиповентиляция). Ишемия (синдром Вильямса). Врожденная патология проводящей системы сердца (синдром удлиненного интервала QT — синдром Джервелла–Ланге–Нильсена, Романо–Уорда). Механическое раздражение миокарда (центральный венозный катетер). Лекарственные средства (сукцинилхолин, неостигмин, катехоламины). Отказ синусового узла (ацидоз, гипоксия), отказ искусственного водителя ритма

Помимо гиперкалиемии быстрая трансфузия крови может привести к внезапному снижению АД вследствие возникшей гипокальциемии, гемолиза, бактериального загрязнения, аллергической реакции или перегрузки

объемом с развитием острой сердечной недостаточности. Во избежание цитратной токсичности при переливании крови скорость трансфузии не должна превышать 1,33 мл/мин на 1 кг массы тела.

В периоперационном периоде под влиянием как анестезиологических, так и хирургических воздействий в организме ребенка возникает ряд глубоких изменений, которые могут привести к нарушению функции различных органов, в том числе сердца. Эти изменения дополнительно усугубляются имеющейся сопутствующей патологией.

Одними из наиболее тяжелых интраоперационных осложнений, которые могут стать причиной остановки сердца, являются нарушения сердечного ритма. Причины, вызывающие аритмии в интраоперационном периоде у детей, достаточно многочисленны. Некоторые из них могут быть выявлены до введения в наркоз и начала оперативного вмешательства и являются прогнозируемыми. Это, как правило, структурные врожденные или приобретенные состояния (прил. 1).

Другие причины аритмий возникают непредсказуемо, в ответ на применение лекарственных средств до начала и во время анестезии, или в результате врачебных манипуляций, и относятся к группе корректируемых и предотвратимых состояний (прил. 2).

Следует учитывать также прием пациентом антиаритмических лекарственных средств накануне операции, и некоторых противосудорожных препаратов, замедляющих атриовентрикулярную проводимость или удлиняющих интервал QT.

Развившиеся у пациента устойчивые нарушения сердечного ритма по типу желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или пируэтной тахикардии (*torsade de points*) являются жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма, называемыми «злокачественными аритмиями». При их возникновении, согласно рекомендациям PALS, необходимо незамедлительно прекратить прием всех анестетиков и начать СЛР (рис. 9).

Качество проведенной СЛР — один из факторов успешного восстановления спонтанного кровообращения. Необходимо сильно (на глубину не менее $\frac{1}{3}$ переднезаднего диаметра грудной клетки) и часто (не менее 100–120 раз в мин) нажимать на грудную клетку, давая ей полностью расправиться после каждого нажатия. Следует минимизировать интервалы между компрессиями грудной клетки. Для поддержания длительных качественных компрессий грудной клетки каждые 2 мин должны меняться лица, выполняющие закрытый массаж сердца. При отсутствии интубационной трубки компрессия грудной клетки и искусственное дыхание проводятся в соотношении 15 : 2. В случае, если интубация трахеи произведена, проводятся непрерывные компрессии грудной клетки и каждые 2–3 с — вдох.

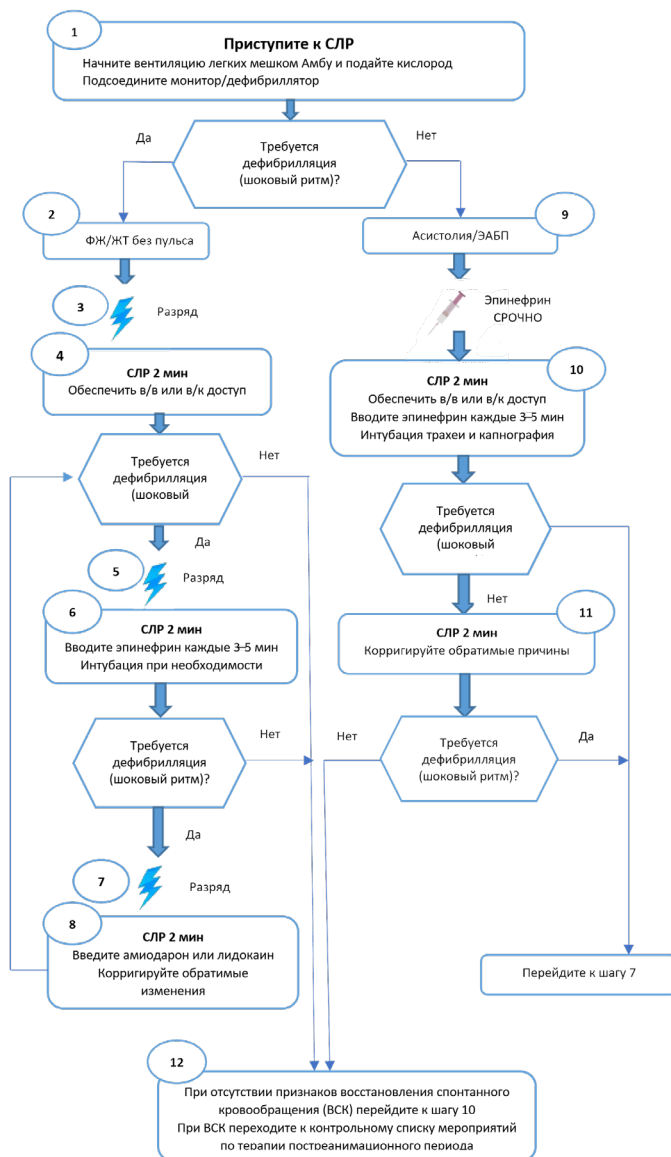


Рис. 9. Алгоритм реанимации при остановке сердца у детей:

ФЖ — фибрилляция желудочков; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЭАБП — электрическая активность без пульса

При проведении дефибрилляции энергия первого разряда должна составлять 2 Дж/кг, второго — 4 Дж/кг, все последующие разряды — ≥ 4 Дж/кг, но не более 10 Дж/кг.

В зависимости от ситуации адреналин вводится внутривенно, внутрикостно или эндотрахеально. Доза адреналина внутривенно и внутрикостно: 0,01 мг/кг (0,1 мл/кг при концентрации 0,1 мг/мл). Максимальная доза — 1 мг. Повторные введения — каждые 3–5 мин. При отсутствии внутривенного или внутрикостного доступа можно вводить эндотрахеально в дозе 0,1 мг/кг (0,1 мл/кг при концентрации 1 мг/мл).

Доза амиодарона внутривенно/внутрикостно: 5 мг/кг болюсом во время остановки сердца. Допустимо повторение до трех доз при резистентной фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии без пульса.

Альтернативой амиодарону у детей может быть лидокаин: начальная доза — 1 мг/кг (нагрузочная). Поддерживающая доза — инфузия со скоростью 20–50 мкг/кг/мин. Если инфузия лидокаина начата позже 15 мин после начального болюса — повторить нагрузочную дозу [33, 34].

Техника внутрикостного введения лекарственных средств применяется уже в течение многих десятилетий и подтвердила свою эффективность и относительную безопасность. Однако, как и любая другая инвазивная процедура, она может приводить к разнообразным осложнениям. Частота осложнений внутрикостного введения лекарственных средств составляет менее 1 % [34]. К наиболее значимым осложнениям относятся:

1. *Смещение канюли/иглы и экстравазация жидкости с некрозом тканей или развитием компартмент-синдрома.* Следует соблюдать особую осторожность при перемещении или транспортировке ребенка с установленным внутрикостным устройством.

2. *Перелом кости.* У всех детей после внутрикостной канюляции при возможности рекомендуется выполнить контрольную рентгенографию.

3. *Инфекция кости или окружающих тканей.* Чаще наблюдается при внутрикостном канюлировании в зоне инфицирования или ожога кожи.

4. *Жировая эмболия легких после инфузии жидкости в костномозговую полость под давлением* [36].

5. *Повреждение пластинки роста кости.*

Независимо от причины остановки сердца основные мероприятия по восстановлению сердечной деятельности универсальны. Однако в ряде клинических ситуаций базовые и дальнейшие мероприятия по поддержанию жизни могут отличаться от стандартного протокола.

Действия анестезиолога в операционной при констатации остановки сердца у пациента:

1. Сообщить о случившемся хирургической бригаде.
2. Запросить подготовку дефибриллятора.

3. Начать эффективный закрытый массаж сердца и начать/продолжить искусственную вентиляцию легких.

4. Проверить дыхательные пути и капнографическую кривую.

5. Дать 100%-ный кислород.

6. Следовать алгоритму СЛР параллельно с выявлением наиболее вероятных причин остановки сердца и, по возможности, их устранением.

При операциях на сердце следует всегда быть готовым к СЛР. Это предусматривает регулярное обучение персонала навыкам СЛР и дальнейшим мероприятиям по поддержанию жизни. Необходимо обеспечить условия для экстренной рестернотомии в отделении интенсивной терапии и реанимации. В послеоперационном периоде при любом ухудшении состояния пациента необходимо рассмотреть возможность выполнения ЭхоКГ. При диагностике остановки сердца немедленно начинается СЛР по модифицированному алгоритму:

1. При фибрилляции желудочков/желудочковой тахикардии в течение первой минуты проводится дефибрилляция (наносится до трех последовательных разрядов с нарастающей мощностью).

2. При асистолии/экстремальной брадикардии — ранняя (в пределах одной минуты) электрокардиостимуляция.

3. При электрической активности без пульса — устранить потенциально обратимые причины ее возникновения. Если у пациента ритм навязывается электрокардиостимулятором — выключить его, чтобы исключить фибрилляцию желудочков.

4. Если первоначальные действия не привели к восстановлению сердечной деятельности — начать закрытый массаж сердца и вентиляцию легких, выполнить экстренную (менее 1 мин) стернотомию и начать открытый массаж сердца. Рассмотреть вопрос о подключении ЭКМО или других устройств вспомогательного кровообращения.

ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

На исход постреанимационной болезни может оказывать влияние множество факторов, имевшихся до остановки сердца, возникших во время реанимации и в постреанимационном периоде, хотя ни один из существующих факторов не может предсказать исход с достаточной точностью, чтобы рекомендовать прекращение или продолжение СЛР.

Хуже клинические исходы постреанимационной болезни у детей, у которых остановка сердца наступила вне стационара (и это сочетается с уменьшением возраста детей). Неблагоприятный исход постреанимационной болезни чаще наступает у детей, у которых клиническая смерть сопровождалась

асистолией. Лучшие исходы отмечены у детей, получавших менее частые введения адреналина во время СЛР, у детей, клиническая смерть у которых произошла в присутствии очевидцев, и у детей, которым СЛР проводилась по всем правилам. Отмечена лучшая выживаемость у детей, у которых в пост-реанимационном периоде диастолическое давление составляло более 25 мм рт. ст. — у младенцев и более 30 мм рт. ст. — у старших детей.

В постреанимационном периоде к факторам, влияющим на исход, относятся степень поражения ЦНС, стойкая артериальная гипотензия, тяжелые расстройства метаболизма. Плохой прогноз при < 5 баллах по шкале ком Глазго или FOUR, при отсутствии спонтанного дыхания и зрачковых рефлексов через 24 ч после восстановления кровообращения; отсутствие двигательных и зрачковых реакций во время проведения гипотермии не является прогностически неблагоприятным фактором, однако если эти реакции не появляются через 24 ч после прекращения гипотермии, это предсказывает неблагоприятный исход.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. К усилению повреждения головного мозга в раннем постреанимационном периоде приводят следующие факторы:

- а) оксидантное повреждение;
- б) гиперкапния;
- в) гипергликемия;
- г) эксайтотоксичность;
- д) микроэмболизация сосудов головного мозга;
- е) гипероксемия.

2. Дисфункция миокарда в раннем постреанимационном периоде обусловлена:

- а) реперфузионным повреждением миокарда;
- б) цитокин-опосредованным повреждением миокарда;
- в) повреждениями электрического тока;
- г) повреждением катехоламинами;
- д) терапевтической гипотермией.

3. Эффективное церебральное перфузионное давление обеспечивается:

- а) поддержанием оптимального среднего АД;
- б) болюсным введением растворов кристаллоидов;
- в) применением лекарственных средств инотропного/вазопрессорного действия;
- г) поддержанием пермиссивной гиперкапнии.

4. Лечебные эффекты терапевтической гипотермии включают:

- а) замедление скорости истощения запасов АТФ;
- б) снижение эксайтотоксичности высвобождаемых нейротрансмиттеров;
- в) ограничение повреждения гематоэнцефалического барьера;
- г) уменьшение воспалительной реакции;
- д) снижение концентрации внутриклеточного кальция и изменение регуляции глутаматных рецепторов.

5. Мероприятия по восстановлению неврологических функций в пост-реанимационном периоде включают:

- а) поддержание мягкой артериальной гипертензии;
- б) поддержание нормокапнии;
- в) поддержание мягкой гиперволемии;
- г) поддержание умеренной гипотермии;
- д) поддержание умеренной гипокоагуляции;
- е) поддержание умеренной гемодилюции.

6. Показаниями для применения бикарбоната натрия в постреанимационном периоде являются:

- а) гиперкальциемия;
- б) катехоламин-резистентный шок на фоне ацидоза;
- в) гиперкарбия;
- г) гиперкалиемия;
- д) гипермагниемия.

Ответы: 1 — а, б, г, д, е; 2 — а, б, в, г; 3 — а, в; 4 — а, б, в, г, д; 5 — а, б, г, е; 6 — б, г, д.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Negovsky, V. A.* Post-resuscitation disease: a new nosological entity: its reality and significance / V. A. Negovsky, A. M. Gurvitch // *Resuscitation*. – 1995. – № 30. – P. 23–27.
2. *ECC Committee*, Subcommittees, and Task Forces of the American Heart Association. American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: part 12: pediatric advanced life support // *Circulation*. – 2005. – № 112 (suppl). – P. 167–187.
3. *Ralston, H. J. 3rd.* Pain and the primate thalamus / H. J. Ralston 3rd. // *Prog Brain Res*. – 2005. – № 149. – P. 1–10.
4. *Resuscitation Outcomes Consortium*. Unchanged pediatric out-of-hospital cardiac arrest incidence and survival rates with regional variation in North America / E. L. Fink, D. K. Prince, J. R. Kaltman [et al.] // *Resuscitation*. – 2016. – № 107. – P. 121–128.
5. *Survival* after out-of-hospital cardiac arrest in children / N. Jayaram, B. McNally, F. Tang, P. S. Chan // *J Am Heart Assoc*. – 2015. – № 4.
6. *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network* and for the American Heart Association's Get With the Guidelines-Resuscitation (formerly the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation) Investigators. Ratio of PICU versus ward cardiopulmonary resuscitation events is increasing / R. A. Berg, R. M. Sutton, R. Holubkov [et al.] // *Crit Care Med*. – 2013. – № 41. – P. 2292–2297.
7. *Prevalence* and outcomes of pediatric in-hospital cardiopulmonary resuscitation in the United States: an analysis of the Kids' Inpatient Database / J. D. Knudson, S. R. Neish, A. G. Cabrera [et al.] // *Crit Care Med*. – 2012. – № 40. – P. 2940–2944.
8. *For the American Heart Association Get with the Guidelines-Resuscitation Investigators*. Survival trends in pediatric in-hospital cardiac arrests: an analysis from Get with the Guidelines-Resuscitation / S. Girotra, J. A. Spertus, Y. Li // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2013. – № 6. – P. 42–49.
9. *Pediatric Post-Cardiac Arrest Care*. A Scientific Statement from the American Heart Association / A. A. Topjian, A. de Caen, M. S. Wainwright [et al.] // *Circulation*. – 2019. – № 140. – P. 194–233.
10. *Time* to loss of brain function and activity during circulatory arrest / R. Pana, L. Hornby, S. D. Shemie [et al.] // *J Crit Care*. – 2016. – № 34. – P. 77–83.
11. *Sandroni, C.* Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis / C. Sandroni, T. Cronberg, M. Sekhon // *Intensive Care Med*. – 2021. – № 47. – P. 1393–1414.
12. *Yun-Jin, L.* Targeted temperature management and neuroprotective outcomes of pediatric patients after cardiac arrest / L. Yun-Jin // *Clin Exp Pediatr*. – 2020. – № 63. – Vol. 5. – P. 180–181.
13. *Goldhaber, J. I.* Oxygen free radicals and excitation-contraction coupling Antioxid Redox Signal / J. I. Goldhaber, M. S. Qayyum // *Spring*. – 2000. – № 2 (1). – P. 55–64.
14. *Усенко, Л. В.* Сердечно-легочная и церебральная реанимация: новые рекомендации Европейского Совета по реанимации 2010 г. / Л. В. Усенко, А. В. Царев, Ю. Ю. Кобеляцкий // *Медицина неотложных состояний*. – 2011. – № 3. – С. 44–51.
15. *Bolli, R.* Mechanism of myocardial «stunning» / R. Bolli // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82. – P. 723–738.
16. *Identification* of post-cardiac arrest blood pressure thresholds associated with outcomes in children: an ICU-Resuscitation study / M. M. Gardner, D. A. Hehir, R. W. Reeder [et al.] // *Critical Care*. – 2023. – № 27. – P. 388.
17. *Aortic Pressure* during Human Cardiac Arrest. Identification of Pseudo-Electromechanical Dissociation / N. A. Paradis, G. B. Martin, M. G. Goetting [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 101. – P. 123–128.

18. *Venous hyperoxia after cardiac arrest. Characterization of a defect in systemic oxygen utilization* / E.P. Rivers, M. Y. Rady, G. B. Martin [et al.] // *Chest*. – 1992. – № 102. – P. 1787–1793.

19. *The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period* / E. P. Rivers, J. Wortsman, M. Y. Rady [et al.] // *Chest*. – 1994. – № 106. – P. 1499–1507.

20. *Bringing all together: brain-oriented postresuscitation critical care* / U. Embeyer, L. M. Katz, K. R. Ward, R. W. Neumar // *Cardiac Arrest: The science and practice of resuscitation medicine* / ed. N. A. Paradis [et al.]. – 2nd ed. – Cambridge : Cambridge University Press, 2007. – P. 902–918.

21. *Cerebral perfusion pressure — targeted approach in children with central nervous system infections and raised intracranial pressure: is it feasible?* / R. Shetty, S. Singhi, P. Singhi, M. Jayashree // *J Child Neurol*. – 2008. – № 23. – P. 192–198.

22. *Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial* / K. Ameloot, C. De Deyne, W. Eertmans [et al.] // *Eur Heart J*. – 2019. – № 40. – P. 1804–1814.

23. *Pilot trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy to intracranial pressure targeted therapy in children with severe traumatic brain injury* / P. Prabhakaran, A. T. Reddy, W. J. Oakes [et al.] // *J. Neurosurg*. – 2004. – № 100 (suppl 5). – P. 454–459.

24. *Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children* / F. W. Moler, F. S. Silverstein, R. Holubkov [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – № 372. – P. 1898–1908.

25. *Reducing Brain Injury after Cardiac Arrest: American Academy of Neurology Practice Guideline* // *CU*. – 2017. – Vol. 17. – № 2.

26. *Оценка нарушения сознания: шкала FOUR или шкала Glasgow?* / А. А. Белкин, П. Ю. Бочкарев, А. Л. Левит, И. Б. Заболотских // *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. – 2019. – № 3. – С. 46–51.

27. *Validation of a new coma scale: The FOUR score* / E. F. M. Wijdicks, W. R. Bamlet, B. V. Maramattom [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2005. – № 58 (4). – P. 585–593.

28. *Unexpected cardiac arrest among children during surgery: a North American registry to elucidate the incidence and causes of anesthesia related cardiac arrest* / K. L. Posner, J. Geydushek, C. M. Haberkern [et al.] // *Qual Saf Health Care*. – 2002. – № 11. – P. 252–297.

29. *Perioperative cardiac arrest and its mortality in children. A 9-year survey in a Brazilian tertiary teaching hospital* / L. Gobbo Braz, J. R. Braz, N. S. Módolo [et al.] // *Paediatr Anaesth*. – 2006. – № 16. – P. 860–866.

30. *Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry* / S. M. Bhananker, C. Ramamoorthy, J. M. Geidushek [et al.] // *Anesth Analg*. – 2007. – № 105. – P. 344–350.

31. *Perioperative cardiac arrests in children between 1988 and 2005 at a tertiary referral center: a study of 92,881 patients* / R. P. Flick, J. Sprung, T. E. Harrison [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – № 106. – P. 226–237.

32. *Shaffner, D. H. Pediatric Perioperative Life Support* / D.H. Shaffner, E. S. Heitmiller, J. K. Deshpande // *Anesth Analg*. – 2013. – № 117. – P. 960–979.

33. *Absence of tachycardia during hypotension in children undergoing craniofacial reconstruction surgery* / P. A. Stricker, E. E. Lin, J. E. Fiadjoe [et al.] // *Anesth Analg*. – 2012. – № 115. – P. 139–146.

34. *International Liaison Committee on Resuscitation. 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation. 2020.*

35. *Bewick, V. J. Intraosseous cannulation in children* / V. J. Bewick, R. J. Merish // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. – 2020. – № 21. – P. 630–633.

36. *Tobias, J. D. Intraosseous infusions: a review for the anesthesiologist with a focus on pediatric use* / J. D. Tobias, A. K. Ross // *Anesth Analg*. – 2010. – № 110. – P. 391–401.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ

Предшествующая патология	Механизм аритмии	ЭКГ-изменения
Заболевания сердца (патология коронарных артерий, снижение сердечного выброса < 40 %, миокардит, кардиомиопатия)	Механизм re-entry	Изменения сегмента ST и зубца T. Появление зубца Q. Желудочковые экстрасистолы. Атриовентрикулярная блокада. Блокада ножек пучка Гиса
WPW-синдром	Наличие одного или более добавочных проводящих путей	Укорочение интервала PQ < 120 мс. Дельта-волна. Расширение комплекса QRS > 0,12 с
Врожденный синдром удлиненного интервала QT	Врожденная мутация K ⁺ и Na ⁺ каналов миокарда	QTc > 460 мс (жен.) и > 440 мс (муж.). Двухфазные или зубчатые зубцы T
Приобретенный синдром удлиненного интервала QT	Лекарственно-индуцированная дисфункция K ⁺ и Na ⁺ каналов миокарда	QTc > 460 мс (жен.) и > 440 мс (муж.). Двухфазные или зубчатые зубцы T
Синдром J-волны: – синдром Бругада; – синдром ранней реполяризации	Мутация, нарушающая функцию Na ⁺ каналов миокарда	Подъем ST зубчатого типа в отведениях V1–V3
COVID-19	Цитокиновый шторм. Гипоксическое повреждение. Электролитные нарушения. Коронароспазм. Микротромбы. Прямое эндотелиальное или миокардиальное повреждение	Синусовая тахикардия. Суправентрикулярная тахикардия. Брадикардия. Атриовентрикулярная блокада. ЭКГ-проявления, сочетающиеся с неблагоприятным исходом: фибрилляция предсердий, удлинение интервала QT. Изменения зубца T и сегмента ST, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков

**КОРРЕКТИРУЕМЫЕ И ПРЕДОТВРАТИМЫЕ ПРИЧИНЫ
ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ**

Патология	Ранние изменения ЭКГ	Неотложные мероприятия
Гипокалиемия	Удлинение QT. Депрессия ST. Укорочение зубца T. Зубец U	Возмещение дефицита калия. Отмена калийсберегающих диуретиков. Возмещение дефицита Mg^{++} при сопутствующей гипомагниемии
Гиперкалиемия	Высокие заостренные зубцы T. Укорочение QT. Прогрессирующее удлинение интервала PR и расширение QRS	Внутривенно препараты Ca^{++} . Глюкоза с инсулином внутривенно. β -адренергические агонисты (сальбутамол) внутривенно
Гипомагниемия	Расширение комплекса QRS	Внутривенно сульфат магния
Гипокальциемия	Расширение комплекса QRS	Внутривенно препараты Ca^{++}
Гиперкальциемия	Укорочение QT	Болюсное введение 0,9%-ного раствора NaCl (волюм-экспансия). Введение низких доз петлевого диуретика (фуросемид)
Гипотермия	Брадикардия. Волна Осборна (J). Расширение QRS	Медленное контролируемое согревание
Гипертермия	Неспецифические	Физическое охлаждение. Дантролен внутривенно при развитии злокачественной гипертермии
Ацидоз	Неспецифические	Уточнить тип ацидоза и лечить его причину (ИБЛ, бикарбонат натрия)
Гипоксемия	Неспецифические	Устранение гипоксии (и вызвавшей ее причины)
Гипокарбия/ гиперкарбия	Неспецифические	Оптимизация параметров ИВЛ
Тромбоз эмболия легочной артерии	P-pulmonale	Тромболизис. Системные антикоагулянты
Напряженный пневмоторакс	Неспецифические	Дренирование плевральной полости
Тампонада сердца	Неспецифические. Низковольтная ЭКГ	Перикардиоцентез

Патология	Ранние изменения ЭКГ	Неотложные мероприятия
Прямой контакт со структурами сердца	Неспецифические Предсердные или желудочковые экстрасистолы	Контроль положения центрального венозного катетера. Предупредить хирурга (прекратить механическое раздражение сердца)
Пропофол — инфузия/болюс	Изменения ST по типу синдрома Бругада в V1–V3	Прекратить введение препарата
Галогенсодержащие ингаляционные анестетики	Удлинение QT	Отмена препарата
Мидазолам	Удлинение QT	Отмена препарата
Фентанил/суфентанил	Удлинение QT	Отмена препарата
Дексметомидин (калцекс)	Удлинение QT. Депрессия синусового и атриовентрикулярного узла	Отмена препарата
Бупивакаин (при внутривенном введении)	Удлинение QT	Внутривенное ведение 20%-ной жировой эмульсии

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Эпидемиология постреанимационной болезни у детей.....	4
Фазы постреанимационной болезни	4
Патофизиология постреанимационной болезни	6
Повреждение головного мозга.....	6
Дисфункция миокарда	12
Системные проявления реперфузионного повреждения	13
Интенсивная терапия детей, перенесших клиническую смерть	15
Ранняя гемодинамическая стабилизация.....	18
Искусственная вентиляция легких	22
Поддержание церебральной гемодинамики	23
Целевой контроль температуры.....	24
Седация и нейромышечная блокада	27
Лечение судорожного синдрома	28
Лечение сопутствующей персистирующей патологии.....	29
Мониторинг при проведении интенсивной терапии постреанимационной болезни	30
Остановка сердца у детей в периоперационном периоде	33
Прогноз после остановки сердца у детей.....	39
Самоконтроль усвоения темы.....	40
Список использованной литературы.....	42
Приложение 1	44
Приложение 2	45

Учебное издание

Миронов Леонид Леонидович

Кулагин Алексей Евгениевич

Волков Владимир Игоревич

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Е. Кулагин

Корректор Н. С. Кудрявцева

Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 20.02.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,61. Тираж 70 экз. Заказ 105.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.