АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

Дружество на анестезиолозите в България

Редакционна колегия

Ч. Стефанов /главен редактор/, Н. Петров /главен редактор/
А. Темелков /отг. редактор/, П. Кенаров /отг. редактор/
Членове: Хр. Бозов, С. Миланов, И. Смилов, С. Георгиев, В. Платиканов,
Г. Царянски, Е. Одисеева, Р. Радев, Г. Арабаджиев, М. Белитова
Технически сътрудници: А. Крайчева, В. Васева

Editorial board

Ch. Stefanov (Editor in Chief), N. Petrov (Editor in Chief),
A. Temelkov (Deputy Editor), P. Kenarov (Deputy Editor)
Members: Hr. Bozov, S. Milanov, I. Smilov, S. Georgiev, V. Platikanov,
G. Tsarianski, E. Odiseeva, R. Radev, G. Arabdzhiev, M. Belitova
Assistant Secretary: A. Kraytcheva, V. Vaseva

Дружество на анестезиолозите в България
ВМА - КАИЛ, София 1606, бул. „Св. Г. Софийски" № 3
тел.: 02/ 9225788, 9225789; факс: 9226053
www.anesthesiology.bg
E-mail: ccbulg@abv.bg

Анестезиол. инт. леч.
Anaesth. Intens. Care.

Амадеус Принт

Год. XLVII 2018 - КН.2

СЪДЪРЖАНИЕ
CONTENTS

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ / ORIGINAL ARTICLE

АНЕСТЕЗИЯ И ВЪЗМОЖНИ РИСКОВЕ ЗА БРЕМЕННОСТТА 3
Ковачев С[1], Стойчева А[1], Петров Н[2]., [1]Клиника по обща и онкологична гинекология – Военномедицинска академия, София, [2]Клиника по анестезиология и интензивно лечение, ВМА-София
ANESTHESIA AND POTENTIAL RISKS TO PREGNANCY. 3
Kovachev S[1], Stoicheva A[1], Petrov N. , [1]Department of Gynecology – Military Medical Academy, Sofia, [2]Department of anesthesiology - Military Medical Academy, Sofia.
ВЛИЯЕ ЛИ ОТКЛОНЕНИЕТО НА СПИНАЛНАТА ИГЛА НА ЧЕСТОТАТА НА ПАРЕСТЕЗИИТЕ? ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ НА ЗАВИСИМОСТТА НА ПАРЕСТЕЗИИТЕ ОТ ПОСОКАТА НА ДВЕТЕ СКОСЯВАНИЯ 7
Д. Арабаджиева, Вл. Петров, Отделение Анестезиология и Интензивно Лечение, УМБАЛ Русе АД
DOES THE SPINAL NEEDLE DEVIATION IN THE INCIDENCE OF PARESTHESIA? A PROSPECTIVE STUDY OF PARESTHESIAS DEPENDENCE ON THE DIRECTION OF BOTH THE BEVELS?. 7
D. Arabadzhieva, Vl. Petrov, Department of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT Ruse Ltd

ОБЗОРИ / REVIEW

НЕВРОЛЕПТИЧЕН МАЛИГНЕН СИНДРОМ – СПЕШНО, ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНО СЪСТОЯНИЕ. 11
Н. Младенов[1], Д. Личев[1], П. Иванова[1], К. Илиева[1], А. Занев[1], С. Джемал[1], В. Платиканов[1], С. Шефкет[2], [1]Клиника по Анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Св. Марина" Варна, [2]Отделение по клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина" Варна
NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME – URGENT, INTERDISCIPLINARY CONDITION. 11
N. Mladenov[1], D. Lichev[1], P. Ivanova[1], K. Ilieva[1], A. Zanev[1], S. Dzemal[1], V. Platikanov[1], S. Shefket[2], [1]Intensive Care Unit, UMHAT "St. Marina" Varna, [2]Clinic of Clinical Laboratory, UMHAT "St. Marina" Varna
ПРОМЕНИ В ПСИХИКАТА И ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ ХРОНИЧНА БОЛКА 14
В. Гаврилов[1], Г. Павлов[2],[1]Сити Клиник, Онкологичен център - София, Отделение по анестезиология и реанимация, [2] Катедра по Анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински факултет, Медицински университет- Пловдив
PSYCHOLOGYCAL AND BEHAVIORAL CHANGES IN CHRONIC PAIN 14
V. Gavrilov[1], G. Pavlov[2],[1]City Clinic Oncology Centre – Sofia, Dept of Anesthesiology and Intensive Care, [2]-Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care Medicine, Medical Faculty, Medical University- Plovdiv
МЕТАБОЛИТНИ ПРОМЕНИ ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЕПСИС ЧАСТ 1. ИМУНЕН И НЕВРОЕНДОКРИНЕН ОТГОВОР ПРИ СЕПСИС 22
Проданов А.[1], Казаков Д.[1], Гаврилов В.[2], [1] Катедра по Анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински факултет, Медицински университет- Пловдив, [2] Сити Клиник Онкологичен център- София, Отделение по Анестезиология и реанимация
METABOLIC CHANGES IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS PART 1. IMMUNE AND NEUROENDOCRINE RESPONSE TO SEPSIS 22
Prodanov A.[1], Kazakov D.[1], Gavrilov V.[2], [1] Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care Medicine, Medical Faculty, Medical University- Plovdiv, [2]City Clinic Oncology Centre- Sofia, Dept of Anesthesiology and Intensive Care
МЕТАБОЛИТНИ ПРОМЕНИ ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИНЕТИ СЪС СЕПСИС ЧАСТ 2. МЕТАБОЛИТЕН ОТГОВОР ПРИ СЕПСИС 28
Проданов А.[1], Казаков Д.[1], Гаврилов В.[2] 28
[1] Катедра по Анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински факултет, Медицински университет- Пловдив 28
[2] Сити Клиник Онкологичен център- София, Отделение по Анестезиология и реанимация 28
METABOLIC CHANGES IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS PART 2. METABOLIC RESPONSE TO SEPSIS 28
Prodanov A.[1], Kazakov D.[1], Gavrilov V.[2], [1] Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care Medicine, Medical Faculty, Medical University- Plovdiv, [2]City Clinic Oncology Centre- Sofia, Dept of Anesthesiology and Intensive Care
СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА МОДЕЛИТЕ НА СПЕШНА ПОМОЩ В СВЕТА 32
Григоров, Н.[1]; Манойлова, Ю.[1] ; Васева, В.[2]; Попиванов, Ив[2]; Василев, В.[3] ; Димов Д.[4]; Григорова, Б.,[1] Отделение "Спешна медицинска помощ"; [2]Катедра „Военна медицина"; [3]Катедра „Пластична хирургия и дерматология", [4]Катедра „Медицина на бедствените ситуации и токсикология", Военномедицинска академия –гр. София
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MODELS OF EMERGENCY MEDICAL CARE IN THE WORLD 32
Grigorov, N.[1]; Manoilova, Y.[1] ; Vaseva, V.[2]; Popivanov, Iv.[2]; Vasilev, V.[3]; Dimov, D. 4; Grigorova, B., [1]Unit of Emergency Care; [2]Department of Military Medicine;[3]Department of Plastic Surgery and Dermatology, [4]Department of Disaster medicine and toxicology, Military Medical Academy – Sofia;

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

НИСКО ДОЗИРАНА СПИНАЛНА АНЕСТЕЗИЯ ПРИ 80-ГОДИШЕН ПАЦИЕНТ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС И ПЕРТРОХАНТЕРНО СЧУПВАНЕ НА БЕДРОТО 36
Вл. Петров, Д. Арабаджиева*, Т. Граматиков*, Й. Андонов**, * Отделение анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ Русе АД ** Отделение ортопедия и травматология, УМБАЛ Русе АД*
LOW-DOSE SPINAL ANESTHESIA IN 80-YEAR PATIENT WITH MYASTHENIA GRAVIS AND HIP FRACTURE 36
Vl. Petrov, D. Arabadzhieva*, T. Gramaticov*, Y. Andonov**, * Department of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT Ruse Ltd ** Department of Orthopaedics and Traumatology, UMHAT Ruse Ltd*
ДИАГНОСТИЧНО – ЛЕЧЕБЕН ПРОЦЕС ПРИ ПАЦИЕНТ С ОСТРА ТЕЖКА ЕТИЛЕНГЛИКОЛОВА ИНТОКСИКАЦИЯ – РЕАЛНОСТ И КАКВО МОЖЕМ ДА ПОДОБРИМ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ) 38
Нейкова-Василева, Людмила[1]; Рамшев, Никола[2], [1]Клиника „Спешна токсикология", Военномедицинска академия – гр. София; [2]Клиника Интензивна Терапия, Военномедицинска академия – гр. София
DIAGNOSTIC AND HEALING PROCESS AT A PATIENT WITH ACUTE SEVERE ETHYLENE GLYCOL INTOXICATION - A REALITY AND WHAT WE CAN IMPROVE (CLINICAL CASE) 38
Neykova-Vasileva, Lyudmila[1], Ramshev, Nikola[2], [1]Emergency Toxicology Clinic, Military Medical Academy – Sofia; [2] Clinic of intensive therapeutic care, Military Medical Academy – Sofia

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ 2/2018
ISSN 1310-4284 УДК617-089.5
Формат 60x84/8
Издателство и печат: "Амадеус Принт" ЕООД, www.amadeuscom.com
гр. София, тел.: 02 / 440 08 03, 0878 71 81 82

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АНЕСТЕЗИЯ И ВЪЗМОЖНИ РИСКОВЕ ЗА БРЕМЕННОСТТА

Ковачев С[1], Стойчева А[1], Петров Н[2].
[1]Клиника по обща и онкологична гинекология – Военномедицинска академия, София
[2]Клиника по анестезиология и интензивно лечение, ВМА-София

ANESTHESIA AND POTENTIAL RISKS TO PREGNANCY

Kovachev S[1], Stoicheva A[1], Petrov N.
[1]Department of Gynecology – Military Medical Academy, Sofia.
[2]Department of anesthesiology - Military Medical Academy, Sofia.

Резюме

Увеличеното използване на анестезия и аналгезия през бременността и раждането, поставят въпроса за възможните рискове за плода. Нарастват опасенията за вредните влияния на някои анестетици върху развиващия се мозък. През 2016г Американската агенцията за контрол на храните и лекарствата издаде предупреждение относно нарушеното развитие на мозъка при деца след излагане на някои упойващи средства, използвани за обща анестезия, а именно инхалационните анестетици изофлуран, севофлуран и десфлуран, както и интравенозните медикаменти пропофол и мидазолам, в третото тримесечие на бременността. Също така препоръчва специалистите в областта на здравеопазването да балансират между ползите от подходящата анестезия при малки деца и бременни жени и потенциалните рискове, особено при процедури, които могат да продължат над 3 часа или ако са необходими множество процедури при деца под 3 годишна възраст.

Целта на този обзор е да разгледа възможните анестезиологични рискове за плода и новороденото.

Материал и методи. Разгледахме и обобщихме съществуващите в достъпната литература и електронна база данни до момента проучвания по този въпрос от 1980г до 2018г.

Заключение. При планирането на оперативни интервенции на бременни жени във връзка с оперативно родоразрешение, екстрагестационни причини или фетална хирургична намеса, е необходимо практикуващите лекари да имат предвид потенциалните рискове, които съществуват при приложението на съответния вид анестезия.

Ключови думи: анестезия; мозък; Цезарово сечение; десфлуран; фетална хирургия; фетус; Агенцията за контрол на храните и лекарствата; обща анестезия; инхалационна анестезия; изофлуран; мидазолам; пропофол; седативни средства; севофлуран.

Abstract

The increased use of anesthesia and analgesia in pregnancy and childbirth, raise the question of the possible risks to the fetus. Growing concerns about the harmful effects of certain anesthetic drugs on the developing brain. In 2016 the Food and Drug Administration Agency, issued a warning regarding the impaired brain development in children after exposure to some narcotic drugs used for general anesthesia, namely inhaled anesthetics isoflurane, sevofluran and desfluran and intravenous drugs propofol and midazolam in the third quarter of pregnancy. Also recommends that health care professionals to balance the benefits of appropriate anesthesia in young children and pregnant women and potential risks, especially in procedures that may continue over 3 hours or if necessary multiple procedures in children under 3 years of age.

The purpose of this overview is to consider the possible anesthesia risks for the fetus and newborn**.**

Material and methods. We looked at and searched at existing in the available literature and electronic database research to date on this subject from 1980 until 2018 years.

Conclusions. When planning surgical interventions to pregnant women in relation to operational delivery, out of pregnancy reasons or fetal surgery, it is necessary that medical practitioners take into account potential risks that exist in the implementation of the type of anesthesia.

Въведение

Използването на анестетици и аналгетици в акушерството и гинекологията и в медицината въобще започва в средата на 18 – ти век (1). За първи път обезболяване в медицината е извършено с етер от Уилям Мортон през 1846г (1). На следващата година Джеймс Симпсон внедрява хлороформ за обезболяване и седация при различни оперативни интервенции и раждания (1). През 1853г, Джон Сноу обезболява раждането на кралица Виктория и популяризира анестезията (1). В последствие се въвеждат: първият локален анаестетик (кокаин) 1884г; първа спинална анестезия (Август Биер); през 1921г. първа епидурална анестезия (Фидел Пейдж); 1921г първо вагинално раждане със спинална анестезия (1). С годините се увеличава процента на ражданията при които се използва анестезия и аналгезия. Съвременни проучвания в САЩ разглеждащи данните от стотици американски болници показват, че този процент в зависимост от нивото на болницата (брой на ражданията за година) се движи от 65.6% до 77.6% (2). Трендът на растеж на този показател продължи до 14 декември 2016г, когато Американската агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) издаде предупреждение, че повтарящото се или продължително приложение (за повече от 3 часа) на обща анестезия и седативни средства при извършване на оперативни интервенции на деца под 3 годишна възраст или на бременни жени в трети триместър, може да окаже влияние върху развитието на детския мозък (3, 4). Опасните лекарства са част от два основни класа анестетични средства: агонисти на рецепторите за гама-аминобутировата киселина (GABA) и антагонисти на N-метил D-аспартат (NMDA) (5). GABA агонистите са лекарствени вещества, увеличаващи активността на рецепторите за GABA,

което води до седация, намалена тревожност и мускулна релаксация. Към GABA агонистите се включват инхалационните анестетици (изофлуран, севофлуран и десфлуран), бензодиазепини (конкретно мидазолам) и седативно-хипноточното средство пропофол. Антагонистите на NMDA са група лекарства, включващи анестетични средства, които инхибират или противодействат на рецепторите за NMDA, в резултат на което се постига дисоциативна анестезия. Пример за анестетично средство от групата на NMDA антагонистите е кетамина, който рядко се използва при бременни жени. През последните няколко години, чрез предклинични проучвания върху гризачи и нечовекоподобни примати, поне един от тези медикаменти, използван самостоятелно или в комбинация с други анестетични средства, беше асоциран с невротоксичност (загуба или смърт на мозъчни клетки), предизвикана от упойката (5-12).

Целта на този обзор е да разгледа възможните анестезиологични рискове за плода и новороденото.

Материал и методи. Разгледахме и обобщихме съществуващите в достъпната литература и електронна база данни до момента проучвания по този въпрос от 1980г до 2018г.

Проучвания върху животни

Основен недостатък на предупреждението на FDA е, че се базира на предклинични изследвания. **До момента няма изследвания върху хора, които да са потвърдили недвусмислено връзката между експозицията на анестетици и нарушения в паметта и неврокогнитивната функция**.

По-голямата част от предклиничните проучвания са извършени върху новородени животни. Само няколко от тях изследват конкретно вътреутробната експозиция на изофлуран и пропофол при гризачи и нечовекоподобни примати (11, 13). Тези проучвания показват настъпване на невронална смърт (невроапоптоза), след приложение на анестезия за 4-5 часа в гестационни срокове, съответстващи на втори и късен трети триместър при човека (3, 14). Едно изследване при овце, което използва клинично значими дози и продължителност на приложението на изофлуран в средни гестационни срокове, не показва никаква невроапоптоза в отговор на еднократна експозицията на анестетика, но се наблюдава значимо увреждане на нервните клетки след повтаряща се анестезия (3, 15). Тези резултати, обаче, са получени при прилагане на анестезия самостоятелно, без да се съпътства от хирургична интервенция. Такъв вариант не се среща в клиничната практика (с изключение на седация за извършването на диагностични процедури). Предклинични проучвания при плъхове, включващи и хирургична интервенция при приложението на анестезията, имат неедноозначни заключения (3, 16, 17). Следователно не е напълно ясно как тези резултати могат да бъдат тълкувани в контекста на хуманната медицина.

Анестезиологични рискове за бременната жена

Повечето оперативни интервенции при бременни жени се извършват около вероятния термин на раждане (ВТР) (3). В други срокове на бременността хирургичните процедури се извършват само при спешни индикации от страна на майката или на плода (3). Най-често използваната анестезия при бременни жени е невроаксиалната анестезия, с поставяне на локални анестетици в епидуралното или интратекалното пространство, прилагана в третия триместър при раждане с Цезарово сечение (3, 18). Но при спешни състояния или наличие на контраиндикации от страна на майката за поставяне на невроаксиална анестезия, се използва обща анестезия с приложение на инхалационни агенти. Независимо от вида на Цезаровото сечение (елективно или спешно) продължителността на оперативната интервенция и анестезията, обикновено е кратка и не може да се характеризира като прекалено продължителна, дори и по отношение на използването на обща упойка (3). Sprung et al. 2009, правят ретроспективно популационно проучване на медицинските и образователни досиета на група пациенти от САЩ, част от които са били родени по нормален механизъм, без приложение на упойка, другата част с Цезарово сечение и съответната експозиция на обща или регионална/невроаксиална анестезия (19). Те не установяват зависимост между перинаталната експозиция на анестезия и трудности в обучителния процес (16). Всъщност не откриват разлика в честотата на умствените увреждания при деца родени с Цезарово сечение под обща анестезия в сравнение с тези родени при приложението на регионална (невроаксиална) анестезия. Това проучване не подкрепя твърденото за връзка между общата анестезия и нарушеното развитие на нервната система (3, 16). Според други автори, провеждащи популационни проучвания, честота на аутизъм при деца родени с Цезарово сечение под обща анестезия е по-висока, в сравнение с тези родени по нормален механизъм или с Цезарово сечение под регионална анестезия (20). Спецификата на общата анестезия не се описва подробно в тази статия. При нея обичайно се използват интравенозни седативно-хипнотични медикаменти, най-често пропофол, заедно с инхалационен анестетик (напр. десфлуран, изофлуран, севофлуран и халотан, използван в развиващите се страни) (3, 20).

Повече от 80 000 бременни жени годишно в САЩ се нуждаят от анестезия поради екстрагестационни причини за хирургична намеса (21). Най-висок риск за тератогенен ефект има в първият триместър на бременността, но оперативни интервенции по спешност се извършват във всеки гестационен срок (3). Обичайно при екстрагестационните оперативни интервенции и при някои върху плода, се използват инхалационни анестетици (3). Дори за оперативни интервенции върху плода, които се извършват под визуален контрол, често се налага седация с използването на бензодиазепини (напр. мидазолам) (3).

Анестезиологични рискове за плода

С последните постижения на феталната хирургия все повече оперативни интервенции се извършват вътреутробно (22). За 2015г. в САЩ са извършени около 1500 фетални хирургични процедури (23). Плодове при които се извършва коригиране на миеломенингоцеле, вътреутробна резекция на сакрококцигеални тератоми, отстраняване на големи белодробни образувания, неповлияващи се от кортикостероидна терапия или коригиране на други вродени аномалии около ВТР, заедно с тези подложени на интрапартална терапия, е много вероятно да бъдат изложени на обща анестезия и инхалационни анестетици, както и да им бъдат директно приложени интрамускулно опиоидни аналгетици и мускулни релаксанти (3). Осигуряването на необходимата адекватна релаксация на матката при вътреутробни операции се постига най-често чрез приложенито на инхалационни анестетици. Други интервенции, като фетоскопия за селективна лазерна фотокоагулация при плацентарен трансфузионен синдром (TTTS) и трахеална оклузия при вродена диафрагмална херния, могат да се извършват под локална анестезия с интравенозна седация, използвайки опиоидни аналгетици, като фентанил или ремифентанил, както и приложение на гореспоменатите медикаменти при плода (3).

Въз основа на неотдавнашното съобщение на FDA, може да се постави под въпрос полезността или необходимостта от фетални интервенции, при които е неизбежна експозицията на плода на инхалационна или интравенозна обща анестезия (3). Въпреки това ползата от фетална терапия при състояния като миеломенингоцеле и TTTS бе доказна чрез рандомизирани контролирани проучвания (22, 24). Някои фетални интервенции, като трахеална оклузия при вродена диафрагмална херния, все още подлежат на научна рецензия (25). Идеалният вариант на предклинично проучване е изследване на влиянието на анестезията върху плода на фона на хирургична интервенция (3). Миеломенингоцелето и късната фаза на TTTS са често свързани с някаква степен на неврологично увреждане, но при много други заболявания, които в момента се лекуват чрез фетална хирургия, не е установена конкретна асоциация с нарушението в развитието на мозъка при засегнатите деца (3). Въпреки това определено са необходими по-нататъшни изследвания, предвид нарастващия брой от надеждни доказателства, че аномалии в хемодинамиката (които играят и първична и второстепенна роля в необходимостта от фетална интервенция или терапия, например големи образувания в белите дробове на плода или сакрококцигеални тератоми с хидропс) могат да засегнат в структурен и функционален аспект централната нервна система (26). В подкрепа на тази теза е фактът, че значителен процент от децата с вродени сърдечни аномалии имат нарушено неврологично развитие независимо от приложеното лечение (27-29).

Продължителните упойки при бременни са рядкост, за

щастие, но могат все пак да се приложат в различни случаи, включващи неотложни и спешни операции, както и вътреутробни такива (3). Има ограничена информация за метаболизма и фармакодинамиката на много от тези лекарства в плода. Коефициентът на разтворимост определя темпото на приемане и отстраняване на инхалаторни агенти от белите дробове на майката, като второто определя времето за излизане от обща анестезия (3). По отношение на приема на инхалаторни агенти от плода, модели с двойно перфузирана човешка плацента показват, че хипоперфузия на плода възпрепятства преноса на тези агенти през плацентата, което допълнително замаскира ефекта им (3). Това може би е клиничния вариант при извършване на фетална оперативна интервенция при плод с хидропс.

Възможността да се изследва правилно потенциалното въздействие на анестезията върху феталната и неонатална неврокогнитивна функция при хора, представлява очевиден етичен проблем (3). Повечето пациенти в момента, които преминават през отворена фетална операция (при която достъпът до плода се осъществява чрез хистеротомия) получават обща упойка по ред причини, включително и нуждата от анестезия на плода, отпускане на матката и адекватен хирургичен достъп. Всяко изследване или оперативна интервенция, предполагащи произволно подлагане на пациенти на обща или невроаксиална упойка, може да доведе до етична дилема – как да се справим с потенциалните отклонения от това, което се счита за норма по отношение на избора на упойка, както и дефиницията на това, в какво се счита, че се изразява подходящата грижа за майката и плода и дори прагматичните въпроси за размер на извадката (3). Разумно компромисно решение би било да се проследят проспективно деца, които са получили вътреутробна терапия с анестезия и да се оцени неврологичното и невроповеденческото им развитие (3).

За тази цел се създаде международна база данни за фетална анестезия с намерението да се изучи дълготрайното развитие на нервната система при хора претърпели фетална интервенция (Клинични изследвания с идентификационен номер NCT02591745) (3).

Предупреждението на FDA по отношение на широко използвани анестетици в третото тримесечие на бременността се базира на опасения за излагането на мозъка на плода на тези вещества по време на синаптогенезата (формирането на сложни връзки между мозъчните клетки), което започва тогава и продължава 2-4 години след раждането (3). Това, което остава неизвестно, е ефектът на операции с каквато и да е продължителност или тип, извършени в средата на бременността, когато е налице ранното формиране на мозъчните клетки. Способността на плода да се адаптира към потенциални невронални или аксонални увреждания в тази ранна фаза на мозъчното развитие е неясна (3). Необходими са допълнителни изследвания в тази област.

Анестезия при неакушерски и фетални операции и рискове за плода

Докато общата анестезия чрез инхалаторни анестетици е по-честият избор при спешни неакушерски и фетални интервенции, невроаксиалната упойка е метод на избор в акушерството (3, 18, 19). Общата упойка с инхалаторни анестетици трябва да се прилага само при спешни случаи или при пациенти с контраидикации за невроаксиална анестезия (18, 19). Много неакушерески процедури са със спешен характер и изискват обща упойка, за други невроаскиалната анестезия е вариант. При феталните оперативни интервенции, които изискват само седация, като например фетоскопски процедури, посочените от FDA препарати (мидазолам и пропофол) трябва да се избягват (3, 4). Алтернатива са интравенозните опиоидни аналгетици като ремифентанил, фентанил или морфин, прилагани като монотерапия (3). Вариант са също невроаксиални техники, при които се използват локални анестетици, като лидокаин и бупивакаин, с или без опиоиди, приложени в епидуралното пространство (18, 19).

Не би могло да се изтъкне достатъчно значението на непрекъснатата комуникация с пациента и използването на нефармакологични техники за намаляване на безспокойството по време на фетални интервенции (3). По-инвазивните фетални хирургични интервенции изискват приложението на инхалаторни анестетици, с цел поддържане релаксацията на матката. Невроаксиалната упойка с допълнителна употреба на интравенозен нитроглицерин, за отпускане на матката е вариант, но голямата продължителност на някои от процедурите, липсата на лесен метод за титриране на нитроглицерина и възможните усложнения от неговото приложение, го правят по-рядък избор за монотерапия при релаксирането на матката по време на фетални операции (3). Повечето от предклиничните изследвания, които насочват към вредните ефекти от инхалаторните анестетици, се характеризират или с много високи концентрации на упойващия газ, или с голяма продължителност на експозицията му, като и двете не са често явление в клиничната практика (3). Точната концентрация и/или доза, при която посочените анестетици могат да се прилагат без да се стига до невротоксичност не се посочва в предклиничните изследвания (30).

За сметка на това клинични проучвания при деца показват, че краткотрайна обща упойка и еднократно излагане не се асоциират с неврокогнитивни увреждания. За съжаление в предупреждението на FDA няма насоки за препоръчителни дози и концентрации, за да се избегнат невронални увреждания (3). Действително наличните в момента публикации не осигуряват никакви препоръки на практикуващите лекари.

Таблица 1. Стратегии за намаляване до минимум на експозицията на пациента, както и на дозата и продължителността на анестезията (3).

Вид на оперативната интервенция	Вид на анестезията	Предложение за промяна/ препоръка
Акушерска	Невроаксиална (епидурална или спинална), използвайки локални анестетици +- опиоидни аналгетици	Няма
Неакушерска (не по спешност)	Невроаксиална като гореопосочената	Няма
	Обща анестезия, с използването на инхалационни агенти	При продължителност под 3 часа – без промяна При продължителност над 3 часа – да се обмисли отлагане за постпарталния период
Неакушерска (по спешност)	Обща анестезия, с използването на инхалационни агенти	Да се ограничи времето между: - Началото на анестезията и началото на операцията - Края на операцията и края на анестезията
Фетални интервенции	Местна анестезия	Без промяна
	Невроаксиална анестезия	Без промяна
	Интравенозна седативно-хипнотична с пропофол	При продължителност под 3 часа – без промяна При продължителност над 3 часа – да се прецени съотношението риск/полза
	Интравенозна седативна с мидазолам	Да се обмисли интравенозното приложение на опиоидни аналгетици (фентанил или ремифентанил) или интравенозно дексмедетомидин
	Обща анестезия, с използването на инхалационни агенти	При продължителност под 3 часа – без промяна При продължителност над 3 часа – да се прецени съотношението риск/полза
	Обща анестезия с повишена концентрация на инхалационните агенти за утеринна релаксация	Да се обмисли приложението на магнезиев сулфат, атозибан или нитроглицерин (а) **за интраоперативна токолиза**

а – Трудно е да се титрира, така че да е ефективен без да доведе до неконтролируема хипотония и/или белодробен оток

Поради отсъствието на специфични насоки, предлагаме при бременни пациентки, които се нуждаят от обща упойка, продължителността ѝ да бъде сведена до минимум, в рамките на безопасното (3, 4).

При пациенти, при които има вероятност процедурата да продължи повече от 3 часа, могат да са полезни подходи за намаляване на дозата и концентрацията на упойващия агент (виж таблица 1). Например при вътреутробни операции, където обикновено се използват инхалаторни упойващи газове за отпускане на матката, прилагането интраоперативно на токолитици, като интравенозен магнезиев сулфат или атозибан, когато е наличен, може да допринесе за отпускането на матката (3). Също така води до намаляване на дозата на упойката, от

обикновено необходимата 2-3 пъти по-голяма от минималната алвеоларна концентрация на по-ниска такава (3). Атозибан е инхибитор на окситоцина и вазопресина. Достъпен е само в Европа и е токолитик, който се използва интравенозно за задържане на преждевременно раждане. Магнезиевият сулфат има ограничена ефективност като токолитик и се използва в съчетание с индометацин и нифедипин. При отсъствието на атозибан в Съединените щати се използва интравенозен магнезиев сулфат в периоперативната фаза.

Под „минимална алвеоларна концентрация“ се разбира тази на инхалаторен анестетик в белите дробове, която е необходима, за да се предотврати движение (моторна реакция) в 50% от пациентите, в резултат на хирургичната намеса (болка) (3). Друга стратегия, която си заслужава да се обмисли, е да се намали продължителността на експозицията с концентрации необходими за отпускането на матката (3, 31). Това може да се постигне, като се съчетаят инхалаторни анестетици с интравенозни опиоидни аналгетици за по-голямата част от вътреутробната интервенция и да се ограничи високата алвеоларна концентрация на инхалаторни анестетици, 2-3 пъти по-голяма от минималната, в критичния период, когато се извършва манипулация на плода и релаксацията на матката е наложителна (31). Това е техника, която се използва, за да се избегне аритмия на плода при употребата на инхалаторния агент десфлуран (31).

В заключение, предупреждението на FDA предизвиква опасения за потенциалните рискове за мозъчното развитие на плода при използването на инхалационни анестетици и интравенозни агенти, като пропофол и мидазолам, които са често използвани по време на бременността за седация и обща анестезия (4). Вярваме, че като общ принцип, минимизирането на експозицията на плода на тези медикаменти е важно и препоръчително. Тежестта на това предупреждение за специалистите в акушерството се определя от множеството наблюдения, при голям брой модели с животни, които остават постоянни (3, 4). То подчертава необходимостта да се ограничи излагането на плода на определени анестетици. Основен недостатък на това предупреждение е, че се базира на предклинични изследвания. Много от тях използват дози и продължителност на експозицията на анестетик, съобразно гестационната възраст, значително по-високи от тези използвани в клиничната практика (6, 7, 10, 32). В допълнение, до момента няма изследвания върху хора, които да са потвърдили недвусмислено връзката между експозицията на анестетици и нарушения в паметта и неврокогнитивната функция.

Пълното избягване на посочените медикаменти може да се окаже неприложимо (3). Своевременно е необходимо провеждането на по-нататъшни изследвания, с цел да се изясни степента, до която ние като практикуващи лекари, трябва да реагираме на това предупреждение. Трябва да се има предвид, че са налични минимални данни за влиянието при хора и предупреждението се базира на резултати от експерименти с животни, в условия на изолирано излагане на упойка без съпътстваща хирургична интервенция. Трябва да се отнесем с подобаващата предпазливост и да базираме каквито и да е сериозни промени в практиката ни, само на строги доказателства при хора, когато това е възможно, за да се избегне пословичната метафорична грешка „да се изхвърли бебето заедно с водата“ (3).

Книгопис:

1. *Ramanathan S. Obstetric Anesthesia. 1988. Philadelphia, PA: Lee & Febiger. pp. vii. ISBN 0-8121-1118-4*
2. *Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, Choi RS, Dingmann C, Vu Tran Z, Bucklin BA (Stanford University). Obstetric Anesthesia Workforce Survey: A 30-Year Update. Anesth Analg.* **2016 Jun;122(6):1939-46**
3. *Olutoye O, Baker B, Belfort M, Olutoye O. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. Am. J. Obstet. Gyncol. 2018; Volume 218; Issue 1: 98 – 102.*
4. *United States Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm. Accessed Feb. 10, 2017.*
5. *Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al.Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Science 1999;283:70-4.*
6. *Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning de fi cits. J Neurosci 2003;23:876-82.*
7. *Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. Br J Pharmacol 2005;146:189-97.*
8. *Istaphanous GK, Howard J, Nan X, et al.Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desfl urane, iso fl urane, or sevo fl urane in neonatal mice. Anesthesiology 2011;114:578-87.*
9. *Brambrink AM, Back SA, Riddle A, et al.Iso fl urane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain. Ann Neurol 2012;72:525-35.*
10. *Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al.Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. Anesthesiology 2012;116:372-84.*
11. *Creeley C, Dikranian K, Dissen G, Martin L,Olney J, Brambrink A. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. Br J. Anaesth 2013;110(Suppl):i29-38.*
12. *Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, Back SA, Olney JW, Brambrink AM. Iso fl urane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain.Anesthesiology 2014;120:626-38.*
13. *Palanisamy A, Baxter MG, Keel PK, Xie Z, Crosby G, Culley DJ. Rats exposed to iso fl urane in utero during early gestation are behaviorally abnormal as adults. Anesthesiology 2011;114: 521-8.*
14. *Yu D, Li L, Yuan W. Neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into the molecular mechanisms of long-term neurocognitive de fi cits. Biomed Pharmacother 2017;87:196-9.*
15. *Olutoye OA, Sheikh F, Zamora IJ, et al. Repeated iso fl urane exposure and neuroapoptosis in the midgestation fetal sheep brain. Am J Obstet Gynecol 2016;214:542.e1-8.*
16. *Shu Y, Zhou Z, Wan Y, et al. Nociceptive stimuli enhance anesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. Neurobiol Dis 2012;45:743-50.*
17. *Ibrahim RM, Krammer CW, Hansen TG, Kristensen BW, Vutskits L, Sorensen JA. Systemic physiology and neuroapoptotic pro fi les in young and adult rats exposed to surgery: a randomized controlled study comprising four different anesthetic techniques. Int J Dev Neurosci 2015;45:11-8.*
18. *Juang J, Gabriel RA, Dutton RP, Palanisamy A, Urman RD. Choice of anesthesia for cesarean delivery: ananalysis of the national anesthesia clinical outcomes registry. Anesth Analg 2017;124:1914-7.*
19. *Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning dis-abilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology 2009;111:302-10.*
20. *Chien LN, Lin HC, Shao YH, Chiou ST, Chiou HY. Risk of autism associated with general anesthesia during cesarean delivery: a population-based birth-cohort analysis. J Autism Dev Disord 2015;45:932-42.*
21. *Cheek TG, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. Clin Obstet Gynecol 2009;52:535-45.*
22. *Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med 2011;364:993-1004.*
23. *North American Fetal Therapy Network. Database of fetal procedures in North America. Available at: https://www.naftnet.org. Accessed March 15, 2016.*
24. *Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004;351:136-44.*
25. *Belfort MA, Olutoye OO, Cass DL, et al.Feasibility and outcomes of fetoscopic tracheal occlusion for severe left diaphragmatic hernia. Obstet Gynecol 2017;129:20-9.*
26. *Masoller N, Sanz-Cortes M, Crispi F, et al. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:65-73.*
27. *Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low- fl ow cardiopulmonary bypass. N Engl J Med 1995;332:549-55.*
28. *DiNardo JA. Should what we know about neurobehavioral development, complex congenital heart disease, and brain maturation affect the timing of corrective cardiac surgery? Paediatr Anaesth 2011;21:781-6.*
29. *Massaro AN, Glass P, Brown J, et al. Neurobehavioral abnormalities in newborns with congenital heart disease requiring open-heart surgery. J Pediatr 2011;158:678-81.e2.*
30. *Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. JAMA 2016;315:2312-20.*
31. *Boat A, Mahmoud M, Michelfelder EC, et al. Supplementing des*flurane with intravenous *anesthesia reduces fetal cardiac dysfunction during open fetal surgery. Paediatr Anaesth 2010;20:748-56.*
32. *El-Beheiry H, Kavanagh B. Is propofol neurotoxic to the developing brain? Can J Anaesth 2006;53:1069-73.*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНИЦИЯ:

проф. Стефан Ковачев, дмн
ВМА, София
stkovachev@abv.bg

ВЛИЯЕ ЛИ ОТКЛОНЕНИЕТО НА СПИНАЛНАТА ИГЛА НА ЧЕСТОТАТА НА ПАРЕСТЕЗИИТЕ? ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ НА ЗАВИСИМОСТТА НА ПАРЕСТЕЗИИТЕ ОТ ПОСОКАТА НА ДВЕТЕ СКОСЯВАНИЯ.

Д. Арабаджиева, Вл. Петров
Отделение Анестезиология и Интензивно Лечение, УМБАЛ Русе АД

DOES THE SPINAL NEEDLE DEVIATION IN THE INCIDENCE OF PARESTHESIA? A PROSPECTIVE STUDY OF PARESTHESIAS DEPENDENCE ON THE DIRECTION OF BOTH THE BEVELS?

D. Arabadzhieva, Vl. Petrov
Department of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT Ruse Ltd

РЕЗЮМЕ:

Обосновка: Отклонението на иглата от посоката, в която тя е насочена, води до технически трудности и може да предизвика неврологични усложнения при извършване на спинална анестезия. Цел: Това проучване има две цели. Първо, да провери в клинични условия данните от in vitro проучвания, че отклонението на спиналната игла от режещ тип зависи от взаимното положение на двете скосявания – нейното и това на иглата-водач. Второ, да сравни честотата на парестезиите при два достъпа за спинална анестезия – срединен и парамедианен.

Материал и методи: След съгласие на локалната етична комисия в проспективно проучване са включени 150 пациенти от двата пола, на възраст ≥ 18 години, представени за планови операции в отделенията по обща хирургия, урология, съдова хирургия и ортопедия и травматология на МБАЛ Русе в периода 1 октомври 2016 година – 31 март 2017 година. Не са включени спешни анестезии, бременни жени, гинекологични или акушерски операции. Спиналната анестезия при всички пациенти е извършена в странично положение с игла с дължина 88 mm, тип Quincke 25G, с водач 20G, с дължина 38 mm, на ниво L_{2-3} или L_{3-4}. Мястото за пункция е определяно чрез палпация на анатомичните ориентири. Спиналната игла е въвеждана със скосяване, разположено успоредно на оста на гръбначния стълб със срединен или парамедианен достъп. Рандомизацията на пациентите е Web-базирана чрез Mersenne Twister алгоритъм в съотношение 1:1. Документирани са парестезиите при въвеждане на спиналната игла и броя на опитите, необходими за извършване на анестезията.

Резултати: Регистрирани са общо 9 случая с парестезии, което възлиза на 6% от 150 пациенти. Разпределението по групи с паралелно и противоположно разположение на скосяванията е 4 случая (5.33%) и съответно 5 случая (6.67%). По отношение на достъпа срединен : парамедианен – 5:4 случая. При достъп по срединната линия, при пациентите без парестезии има средно 1.21 опита, а при тези с парестезии – 2 опита. При пациентите с парамедианен достъп стойностите са съответно 1.67 и 2.25. И двете разлики са сигнификантни статистически, $p < 0.0001$.

Изводи: При изпълнение на спинална анестезия взаимното положение на двете скосявания, паралелно или противоположно, не води до клинично значима девиация на иглата и не влияе на честотата на парестезиите. Честотата на парестезиите при спинална анестезия не зависи от вида на достъпа – по срединната линия или парамедианен.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: спинална анестезия; спинална игла; отклонение на игла; парестезии.

SUMMARY:

Background: Deviation of the needle from the direction in which it is directed leads to technical difficulties and can cause neurological complications in spinal anesthesia. ***Aim:*** This study has two purposes. First, to verify in clinical condition the data from in vitro studies that the deviation of the cutting type spinal needle depends on the mutual position of the two bevels - its own and that of the needle guide. Second, to compare the incidence of paresthesias with two accesses for spinal anesthesia - median and paramedian.

Materials and methods: After local ethics committee approval, 150 patients of both genders, aged ≥ 18 years, who were presented for elective surgery in the General Surgery, Urology, Vascular Surgery and Orthopaedics and Traumatology Department at the Hospital of Ruse in the period 1 October 2016 -31 March 2017, were included in a prospective study. No emergency anesthesia, pregnant women, gynecological or obstetric surgery are included. Spinal anesthesia in all patients was performed in a lateral position with 88 mm long 25G Quincke with 38 mm long 20G introducer at L_{2-3} or L_{3-4}. The puncture site is determined by palpation of the anatomical markers. The spinal needle is inserted with a bevel parallel to the axis of the spinal column with median or paramedian access. Patient Randomization is a Web-based Mersenne Twister algorithm at a 1:1 allocation. Paresthesias have been documented at the introduction of the spinal needle and the number of attempts required to perform anesthesia.

Results: A total of 9 cases of paresthesias were reported, accounting for 6% of 150 patients. The distribution in groups with the parallel and opposite position of the bevels is 4 cases (5.33%) and 5 cases (6.67%) respectively. In terms of access medium: paramedic - 5: 4 cases. In middle line access, patients without paresthesia had an average of 1.21 attempts, and those with paresthesias - 2 attempts. Patients with paramedian access were 1.67 and 2.25, respectively. Both differences were statistically significant, $p < 0.0001$.

Conclusions: When performing spinal anesthesia, the mutual position of the two bevels, in parallel or opposite, does not lead to clinically significant deviation of the needle and does not affect the incidence of paresthesias. The incidence of paresthesias in spinal anesthesia does not depend on the type of access - on the midline or paramedian.

KEY WORDS: spinal anesthesia; spinal needle; needle deviation; paresthesias.

УВОД.

Еднократната спинална анестезия е една от най-често изпълняваните процедури в ежедневната анестезиологична практика. Тежките неврологични усложнения са редки, поради което тя се възприема като сигурна и безопасна и от анестезиолозите, и от пациентите. Съществува становище, че вероятна причина за неврологичните усложнения е неразпознато латерално позициониране или отклонение на иглата, или невъзможността ligamentum flavum да бъде пунктиран в срединната линия [13].

ЦЕЛ.

Това проучване има две цели. Първо, да провери в клинични условия данните от in vitro проучвания, че отклонението на спиналната игла от режещ тип зависи от взаимното положение на двете скосявания – нейното и това на иглата-водач. Второ, да сравни честотата на парестезиите при два достъпа за спинална анестезия – срединен и парамедианен.

ДАННИ ОТ IN VITRO ПРОУЧВАНИЯ.

Технически затруднения при осъществяване на спинална пункция са родили хипотезата, че е възможно една от причините за трудностите да е отклонение на спиналната игла от посоката, в която тя е насочена.

Според Kopacz и Allen [12] **много от характеристиките на спиналните** и **епидуралните игли са добре проучени, но отклонението на иглата при преминаване през тъканите е пренебрегнато. Авторите използват лабораторен модел от свинско месо за да изследват отклонението при преминаване на различни типове спинални** и **епидурални игли. Резултатите показват, че видът и дизайнът на иглата**, **и в по-малка степен размерът на сечението**, **имат отношение към степента на отклонение.**

Ин витро проучване на Sitzman и Uncles [15] оценява количественото отклонение на спиналната игла от инсерционната ос в зависимост от типа на иглата, нейното сечение и вида на върха. В проучването са използвани три вида игли: Quincke, Sprotte и Withacre с размери на сечението от 18 до 29 G, всички с дължина 8,9 см и 16G водачи с дължина 2,54 см. Освен прави игли, авторите са използвали и такива с огънати върхове на 5° и 10° (както би се получило при съприкосновение на иглата с кост). Иглите са ориентирани и поставяни перпендикулярно на тестовата среда – рамка от плексиглас, съдържаща паравертебрална свинска мускулатура, след което е осъществяван радиологичен контрол на положението. Измервано е отклонението на иглата на дълбочини 20, 40 и 60 мм. Авторите наблюдават, че само при иглите тип Quincke (с прав връх) големината на отклонението от инсерционната ос зависи от сечението и дълбочината на проникване. Установена е корелация между отклонението и вида на върха на иглата, въпреки разликите в степента на огъване от 5° или 10° на върха на отделните видове спинални игли. Изводите, които авторите правят са, че отклонението от оста на проникване зависи от вида на иглата (W < S < Q), като е по-голямо при по-тънките игли, зависи от дълбочината и от вида на върха (прав връх < 5° извит връх < 10° извит връх).

Друго ин витро проучване фокусира вниманието върху ролята на водача за намаляване на отклонението на спиналната игла. Flanagan използва игли 22, 25 и 27 G тип Quincke и Withacre, водачи - 18, 20 и 22 G дълги 1,25 inch (3,175см) и екструдирана полиетиленова пяна [6]. Авторът сравнява отклонението на режещите и тип pencil point игли, както въвеждането им в средата с или без водач. Доколкото хомогенната средата се доближава до структурата на човешката тъкан са наблюдавани съществени отклонения на върха на спиналната игла, повече на тези със скосен връх. Flanagan заключава, че използването на водач, който също дефлектира може да увеличи отклонението, освен ако сеченията на водача и спиналната игла не са насочени на 180° една спрямо друга.

Отново в ин витро проучване Drummond и Scott [5] изследват влиянието на скосяването на върха на спиналната игла върху отклонението като използват 22 и 25 G Quincke и тип pencil point игли с дължина 8-9 см. При част от опитите са използвани водачи със сечение, подходящо за съответния размер спинални игли. Иглите са въвеждани в макет от жилаво говеждо месо като при това е упражнявана различна сила. Авторите наблюдават по-малко отклонение на спиналните игли с по-голям размер на сечението и в случаите на използване на водач. Иглите тип pencil point се отклоняват по-малко от останалите, а когато е използван водач не е регистрирано отклонение.

Ahn [3] използва среда от полистирен за изследване ефекта на размера на водача, дизайна и ориентацията на скосяването на спиналната игла върху отклонението. Резултатите от проучването показват, че използването на водач намалява отклонението на скосените спинални игли. От ориентацията на водача и иглата зависи степента на отклонението – при промяна в посоката на скосяването от успоредни към перпендикулярни и положение – едно скосяване срещу друго намалява отклонението на спиналната игла. Според проучването съществува обратно пропорционална зависимост между сечението на водача и степента на отклонението. Така например при игли тип Quincke 25 G и водач 17 G и успоредно разполагане на скосяването им отклонението е 5,3 мм (средна стойност), а при сечения, разположени едно срещу друго -1,9 мм. Когато е използван водач 21 G съответно за успоредно ориентиране на скосяването на игла и водач отклонението е 5,9 мм, а при позиция на скосяването едно срещу друго средното отклонение е 1,6 мм.

Sosis [16] сравнява отклонението на три различни вида режещи игли 26G с игла 26G Gertie Marx (тип pencil point) в ин витро условия. Иглите са въвеждани в среда от стъклена вата. Резултатите показват, че латералното отклонение е в зависимост от дизайна на върха на иглата, като единствено иглите Gertie Marx не са имали отклонение.

Интересът към темата за отклонението на спиналната игла и изследването му ин витро не е стихнал и в днешно време – в проучване от 2016 година Rand и сътр. [14] са използвали няколко вида игли – Quincke, Chiba, Tuohy, Hustead, Whitacre с различен размер. За модел на среда е използван балистичен гел, като е изследвано отклонението на дълбочина 40 и 80 мм. Резултатите потвърждават, че размерът на сечението и формата на върха имат определяща роля за степента и посоката на отклонението. Авторите изтъкват, че иглите с късо скосяване демонстрират по-голямо отклонение, като то е най-силно изразено при по-тънките игли.

<u>Обобщение:</u> Независимо от сходните резултати в проучванията всички автори признават несъвършенството на различните модели, които в по-малка или по-голяма степен се отличават от структурата на човешките тъкани в паравертебралната област.

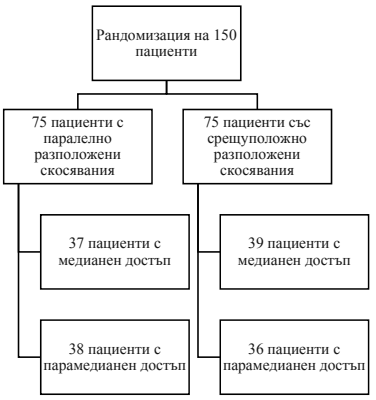
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

След съгласие на локалната етична комисия в проспективно проучване са включени 150 пациенти от двата пола, на възраст ≥ 18 години, представени за планови операции в отделенията по обща хирургия, урология, съдова хирургия и ортопедия и травматология на МБАЛ Русе в периода 1 октомври 2016 година – 31 март 2017 година. Не са включени спешни анестезии, бременни жени, гинекологични или акушерски операции. В рамките на предоперативната подготовка всички пациенти са изследвани за коагулационни нарушения, които биха били противопоказание за спинална анестезия. От всички пациенти е получено писмено информирано съгласие за предстоящата операция и анестезия.

Спиналната анестезия при всички пациенти е извършена в странично положение с игла с дължина 88 mm, тип

Quincke, 25G, с водач 20G, с дължина 38 mm, на ниво L_{2-3} или L_{3-4}. Мястото за пункция е определяно чрез палпация на анатомичните ориентири. Спиналната игла е въвеждана със скосяване, разположено успоредно на оста на гръбначния стълб със срединен или парамедианен достъп. Съществуват различни варианти за изпълнение на спинална анестезия с парамедианен достъп. В това проучване е прилагана техниката, описана от D. Brown [4].

Рандомизация. Рандомизацията на пациентите е Web-базирана чрез Mersenne Twister алгоритъм в съотношение 1:1. Първоначално списък с номера от 1 до 150 е разделен на две групи по 75 (с паралелно и със срещуположно разположение на скосяванията), след което всяка група е разделена на още две групи – с медианен или парамедианен достъп. При включване в проучването пациентът получава най-малкия свободен номер от общия списък и попада в една от вече формираните групи – фигура 1. Анестезиологът, който ще изпълни спиналната пункция, няма право да променя това разпределение.



Фигура 1. Разпределение на пациентите в проучването

Статистика. Документирани са парестезиите при въвеждане на спиналната игла и броя на опитите, необходими за извършване на анестезията. Като парестезия е регистрирано всяко съобщение от пациентите за усещане за парене, изтръпване, мравучкане, сърбеж, боцкане, протичане на „електрически ток“. Регистрирани са антропометричните данни на пациентите. Индексът на телесното тегло е изчисляван по формулата, утвърдена от Световната здравна организация. За сравнение на две групи данни с нормално разпределение е използван t-тест. Стойности на p по-малки от 0,05 се приемат за сигнификантни. Резултатите са представени като средна стойност ± стандартно отклонение, доколкото в текста не е посочено друго. Всички изчисления са направени със стандартния статистически пакет на програмата Microsoft Excel, версия 2016 година.

Хипотези. По отношение на първата цел, изложена по-горе, нулевата хипотеза е, че отклонението на спиналната игла при въвеждане в дълбочина с паралелно разположени скосявания не предизвиква по-често парестезии в сравнение с противоположно разположени скосявания на спиналната игла и иглата-водач. По отношение на втората цел хипотезата е, че честотата на парестезиите не зависи от вида на достъпа – по срединната линия или парамедианен.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.

Данни за пациентите. В проучването са включени 150 пациенти, 53 жени и 97 мъже. Разпределението на пациентите по пол и групи е представено в таблица 1. Няма значими разлики в разпределението на пациентите по пол в двете групи.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по пол и групи.

Паралелни скосявания				Срещуположни скосявания			
Медианен достъп		Парамедианен достъп		Медианен достъп		Парамедианен достъп	
Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже
16	21	14	24	10	29	13	23
37		38		39		36	
75				75			

Данните за възрастта на пациентите и индекса на телесното тегло (ИТТ) са изложени в таблица 2.

Таблица 2. Антропометрични данни на пациентите.

	Интервал	Средно	Стандартно отклонение
Възраст (год.)			
Мъже	21 – 92	58.93	± 16.67
Жени	23 – 94	69 *	± 14.95
Общо	21 – 94	62.47 **	± 16.41
ИТТ (kg/m^2)			
Мъже	17.1 – 41.05	26.44	± 4.71
Жени	18.37 – 43.51	28.48 ***	± 6.59
Общо	17.1 – 43.51	27.16	± 5.51

* статистически значима разлика във възрастта на двата пола, p = 0,0003
** статистически значима разлика между възрастта на жените и общата възраст на всички пациенти, p = 0,013
*** статистически значима разлика в ИТТ на двата пола, p = 0,03

От таблицата се вижда, че пациентките са статистически значимо по-възрастни и с по-висок ИТТ от мъжете. Разликите в средната възраст и ИТТ в групите с паралелно и срещуположно разположени скосявания, както и в тези с медианен и парамедианен достъп не достигат статистическа значимост.

Парестезии. След идентификация на мястото на пункцията чрез палпиране на анатомичните ориентири, спиналната игла е въвеждана през иглата-водач според разпределението, в което е поставен пациента при рандомизацията. При неуспех или поява на парестезия иглата е извличана и пренасочвана по нова траектория от същото пункционно място. Сведенията за средния брой опити при изпълнение на спиналната анестезия и регистрираните парестезии са представени в таблица 3.

Таблица 3. Регистрирани парестезии и среден общ брой опити за спинална пункция.

Група	Паралелни скосявания (n = 75)		Срещуположни скосявания (n = 75)		Общо (n = 150)	
Достъп	Срединен (n = 37)	Парамедианен (n = 38)	Срединен (n = 39)	Парамедианен (n = 36)	Срединен (n = 76)	Парамедианен (n = 74)
Брой опити*	1.38	1.84	1.15	1.58	1.26	1.72
Случаи с парестезии	2	2	3	2	5	4

*общо в съответната група

Регистрирани са общо 9 случая с парестезии, което възлиза на 6% от 150 пациенти. Разпределението по групи с

паралелно и противоположно разположение на скосяванията е 4 случая (5.33%) и съответно 5 случая (6.67%). В групата със срединен достъп – 5 случая, а в групата с парамедианен достъп – 4 случая. Както се вижда от таблица 3, няма съществена разлика и в подгрупите с медианен и парамедианен достъп. Няма статистически значима разлика в средния брой опити за спинална пункция между отделните групи и подгрупи пациенти.

Сравнението между средния брой опити за спинална пункция при пациентите с и без парестезии показва статистически значим по-голям брой опити при пациентите с парестезии. При достъп по срединната линия, при пациентите без парестезии има средно 1.21 опита, а при тези с парестезии – 2 опита. При пациентите с парамедианен достъп стойностите са съответно 1.67 и 2.25. И двете разлики са сигнификантни статистически, $p < 0.0001$.

Пациентите с парестезии са осем мъже и една жена. Тяхната възраст и индекс на телесното тегло не се различават статистически значимо от тези на общата група пациенти, представени в таблица 2.

Обсъждане. Честотата на парестезиите при спинална анестезия според различни автори е между 6.3% и 20% [10, 11, 17]. Регистрираната от нас честота от 6% при всички 150 пациенти, както и честотата на парестезиите в отделните подгрупи, съвпада с резултатите на други автори.

Факторите, които допринасят за появата на парестезии са различни. Като такива се посочват патологични промени в гръбначно-мозъчния канал [9, 17], налична при пациента сензомоторна невропатия или диабетна полиневропатия [8], промени в анатомичните ориентири, например при обезитас, кифосколиоза и др. [13].

Данните от експерименти in vitro показват различна степен на отклонение на използваната от нас игла Quincke 25G в зависимост от положението на двете скосявания и дълбочината на въвеждане. При паралелно разположени скосявания на 40 mm дълбочина девиацията е била между 3.8 и 6.0 mm [3, 6, 14, 15], при срещуположно разположени скосявания – между 1.0 и 3.0 mm [3], а без водач – между 8.0 и 14.0 mm [6]. Отклонението нараства при увеличаване дълбочината на въвеждане на спиналната игла като при дистанция от повърхността 60 mm то е между 4.7 и 7.0 mm [15], а на дълбочина 80 mm достига 12.29 mm [14].

Съществуват различни формули за определяне на разстоянието от кожата до спиналното пространство. За да сравним нашите резултати с тези от експерименталните проучвания използвахме формула, базирана на индекс на телесното тегло и ръст за мъже и индекс на телесното тегло, ръст и възраст за небременни жени [7]. Според авторите формулите са валидни за достъп по срединната линия. Изчисленията за нашите пациенти мъже показват средно разстояние от кожата до спиналното пространство 4.85 cm, интервал 4.77 – 4.97 cm, а за жените съответно 3.57 cm (интервал 3.56 – 3.57 cm). Разликите между двете групи са статистически значими, $p < 0.0001$. Вижда се, че при медианен достъп дълбочината на въвеждане на иглата е под 5 cm за мъжете и под 4 cm за жените. Следователно, ако поведението на спиналните игли в човешкото тяло е идентично с това в експерименталните условия, девиацията на иглата в нашето проучване е съпоставима с тази в in vitro среда.

Ограничения. Считаме, че няколко фактора влияят на нашите резултати. Първо – това са избраната спинална игла, с дължина 88 mm, 25G, тип Quincke, и водачът – 20G, с дължина 38 mm. Възможно е, в светлината на in vitro-данните, спинална игла от същия вид, но с друг диаметър, използвана със същия или различен по дължина/ширина водач, да покаже различно отклонение и нееднаква с нашите резултати честота на парестезиите. Второ – мястото за пункция при парамедианен достъп. Описани са и други възможни техники, различни от приложената в това проучване, при част от които спиналната игла изминава по-дълъг път от пункционната точка до субарахноидалното пространство, което теоретично позволява по-голямо отклонение на иглата и, вероятно, различна честота на парестезиите. Трето – определянето на мястото за пункция чрез палпация на анатомичните ориентири. Налични са публикации, които препоръчват при проблемна повърхностна анатомия да се използва ултразвук за определяне на търсеното пункционно място [1, 2, 13].

ИЗВОДИ.

Като отчитаме посочените ограничения ние приемаме следните два извода: първо, при изпълнение на спинална анестезия взаимното положение на двете скосявания, паралелно или противоположно, не води до клинично значима девиация на иглата и не влияе на честотата на парестезиите. Второ, честотата на парестезиите при спинална анестезия не зависи от вида на достъпа – по срединната линия или парамедианен.

ЦИТИРАНА ЛИТЕРАТУРА.

А. Сабахов, С. Георгиев. Ехографски контрол при извършването на спинална и епидурална анестезия в акушерството и гинекологията – част *I. // Анестезиология и интензивно лечение, 2012, бр.3, 23-25.*

А. Сабахов, С. Георгиев. Ехографски контрол при извършването на спинална и епидурална анестезия в акушерството и гинекологията – част *II. // Анестезиология и интензивно лечение, 2016, бр.1, 30-33.*

W-S. Ahn, J-H. Bahk, Y-J. Lim and Y-C. Kim. *The effect of introducer gauge, design and bevel direction on the deflection of spinal needles. // Anaesthesia, 2002, 57, 1007–1011.*

Brown, David L. *Atlas of regional anesthesia, fourth ed., Elsevier 2010, pp 400; p. 280.*

G.B. Drummond and D.H.T. Scott. *Deflection of spinal needles by the bevel. // Anaesthesia, 1980, 35, 854-857.*

Flanagan, J. and Steube, G. *The effect of needle type, gauge, and use of an introducer needle on the deflection of spinal needles through test media. // Regional Anesthesia: March/April 1997 - Volume 22 - Issue 2 - pp 57.*

R. Hazarika, D. Choudhury, S. Nath and S. Parua. *Estimation of skin to subarachnoid space depth: an observational study. //* Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Oct, Vol-10(10): UC06-UC09.

James R. Hebl, Sandra L. Kopp, Darrell R. Schroeder and Terese T. Horlocker. *Neurologic Complications After Neuraxial Anesthesia or Analgesia in Patients with Preexisting Peripheral Sensorimotor Neuropathy or Diabetic Polyneuropathy. // Anesth Analg 2006; 103:1294–9.*

James R. Hebl, Terese T. Horlocker, Sandra L. Kopp and Darrell R. Schroeder. *Neuraxial Blockade in Patients with Preexisting Spinal Stenosis, Lumbar Disk Disease, or Prior Spine Surgery: Efficacy and Neurologic Complications. // Anesth Analg 2010; 111:1511–9.*

Terese T. Horlocker, Diana G. McGregor, Derek K. Matsushige et al. *A Retrospective Review of 4767 Consecutive Spinal Anesthetics: Central Nervous System Complications. // Anesth Analg 1997; 84:578-84.*

Imbelloni LE, Pitombo PF, Ganem EM *(2010) The Incidence of Paresthesia and Neurologic Complications after Lower Spinal Thoracic Puncture with Cut Needle Compared to Pencil Point Needle. Study in 300 Patients. // J Anesthe Clinic Res 1:106. doi:10.4172/2155-6148.1000106*

Dan J. Kopacz and Hugh W. Allen. *Comparison of Needle Deviation During Regional Anesthetic Techniques in a Laboratory Model. // Anesth Analg 1995; 81: 630-3.*

Joseph M. Neal, Sandra L. Kopp, Jeffrey J. Pasternak and al. *Anatomy and Pathophysiology of Spinal Cord Injury Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine 2015 Update. // Reg Anesth Pain Med 2015;40: 506–525.*

Ethan Rand, George Christolias, Christopher Visco and Jaspal R. Singh. *Comparison of Spinal Needle Deflection in a Ballistic Gel Model. // Anesth Pain Med. 2016 October; 6(5): e36607.*

B. Todd Sitzman and David R. Uncles. *The Effects of Needle Type, Gauge, and Tip Bend on Spinal Needle Deflection. // Anesth Analg 1996; 82: 297-301.*

M. Sosis. *A comparison of the lateral deviation of the Atraucan, the Gertie Marx and other 26 Gauge spinal needles. Налична на http://www.imd-inc.com/w_26gauge.php, последен достъп на 31.07.2017 година.*

John E. Tetzlaff, John A. Dilger, Carleton Wu and al. *Influence of Lumbar Spine Pathology on the Incidence of Paresthesia During Spinal Anesthesia. // Reg Anesth Pain Med 1998; 23(6): 560-563.*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Д. Арабаджиева
Отделение Анестезиология и Интензивно Лечение
УМБАЛ Русе АД
Русе, 7002, ул. “Независимост” № 2
Тел. 082 887 487
e-mail: d_arabadzhieva@mail.bg

ОБЗОРИ

НЕВРОЛЕПТИЧЕН МАЛИГНЕН СИНДРОМ – СПЕШНО, ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНО СЪСТОЯНИЕ

Н. Младенов[1], Д. Личев[1], П. Иванова[1], К. Илиева[1], А. Занев[1], С. Джемал[1], В. Платиканов[1], С. Шефкет[2]
[1]Клиника по Анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Св. Марина" Варна
[2]Отделение по клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина" Варна

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME – URGENT, INTERDISCIPLINARY CONDITION

N. Mladenov[1], D. Lichev[1], P. Ivanova[1], K. Ilieva[1], A. Zanev[1], S. Dzemal[1], V. Platikanov[1], S. Shefket[2]
[1]Intensive Care Unit, UMHAT "St. Marina" Varna
[2]Clinic of Clinical Laboratory, UMHAT "St. Marina" Varna

Резюме:
Невролептичният малигнен синдром (НМС) е много рядко срещано, но животозастрашаващо усложнение, развиващо се в резултат на лечението с невролептици и антипсихотици. Състоянието се характерезира с делир, мускулна ригидност, висока температура и дисфункция на автономната нервна система. Честотата е вариабилна, като в последните години се наблюдава спад. Патогенезата е обект на множество спекулации и все още не е напълно изяснена. Диагнозата най-често се поставя на базата на клиничните симптоми и лабораторните показатели. Повишаването на серумната креатинкиназа е често срещано явление и обикновено е над 1000 U/I, а при по – тежко протичащите случаи може да достигне и до 100,000 U/I. Лечението се състои главно в незабавно спиране на лечението с конкретния невролептик, форсирана диуреза и поддържаща терапия.

Ключови думи: *Невролептичен малигнен синдром, антипсихотици, мускулна ригидност, креатинкиназа*

Summary:
Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is an uncommon, yet life threatening, condition that is result of treatment with antipsychotic and neuroleptic drugs. The condition is characterized with delirium, muscle rigidity, fever and autonomic nervous system dysfunction. The incidence is variable and recently the frequency is much lower. The pathogenesis behind the cause of NMS is only speculative and has not yet been clearly defined. The diagnosis most commonly is based on clinical symptoms and laboratory tests. Elevated serum creatine kinase levels are most commonly seen and are typically greater than 1,000 U/I but can reach up to 100,000 U/I in severe NMS. The management consists mainly of stopping the suspected causative agents, forced diuresis and supportive therapy.

Key words: *Neuroleptic Malignant Syndrome, antipsychotic drugs, muscle rigidity, creatine kinase*

Увод:
Малигненият невролептичен синдром е рядко срещан, но пряко застрашаващ живота токсичен синдром, свързан с антипсихотично лечение и по – конкретно приложението на допаминергични антагонисти или рязкото отнемане на допаминергични агонисти.

Клиничен случай:
Представяме типичен случай на малигнен невролептичен синдром. Младеж на 18 години от Русе, с инициали В.Н и началото на симптоматиката от края на 2017г., когато близките констатират рязка промяна в поведението. По повод на оплакванията пациентът е консултиран с психиатър и насочен за диагностично и терапевтично уточняване в отделението по психиатрия към ЦПЗ-Русе. Следва рязко влошаване от 02.02.2018 г. с поява на параноидна симптоматика - налудности за контрол и зрителни халюцинации. Диагностицирана е параноидна шизофрения и е стартирано лечение с Арипипразол и Рисперидон. Поради неповлияване на симптоматиката е насочен към МБАЛ „Св. Марина" - Варна. Пациентът е с придружаващо заболяване захарен диабет тип I и е на лечение с Lantus и Apidra, фамилно обременен с братовчед с психично заболяване и майка починала от Системен лупус еритематодес. При постъпването в психиатричното отделение на МБАЛ „Св. Марина" – Варна, пациентът е в добро общо състояние, субфебрилен с двустранно везикуларно дишане, ритмична сърдечна дейност, RR -120/80 mmHg, без нарушения в лабораторните показатели, с изключение на висока серумна глюкоза – 15 mmol/l. При изследване на неврологичен статус не се откриват данни за остро неврологично състояние. Пациентът е адекватен, леко неспокоен, ориентиран. Стартирано е антипсихотично лечение със Зипразидон, но поради психомоторна възбуда и агресивно поведение, лечението е заменено с Haloperidol 10 mg и Diazepam 20 mg приложени интрамускулно. В рамките на следващите 2-3 дни се наблюдава влошаване на общото състояние със степенна промяна в съзнанието - сомнолентност, фебрилитет до 39.5-40°C, с обилно изпотяване, ригидност на мускулатурата, с хемодинамична и респираторна нестабилност - тахипнея, тахикардия СЧ-143уд/мин., АН-150/87 mmHg. Следва спиране на антипсихотичната терапия, консултация с реаниматор и превод в КАИЛ. След извършване на лабораторни изследвания се установява лабораторна констелация, представена на табл. 1

Параметър	Стойност	Реф. стойност
креатинин	130 mcmol/l	62 - 115
АЛАТ	268 U/I	10 - 49
АСАТ	1451 U/I	0 - 34
ЛДХ	2521 U/I	208 - 378
креатинкиназа	81268 U/I	32 - 294
креатинкиназа – МБ	407 U/I	0 - 25

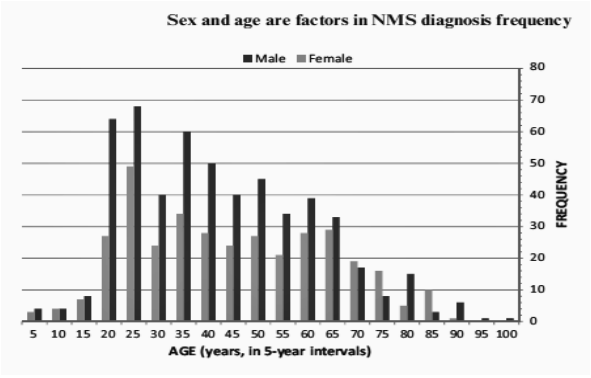
Табл. 1 Установена лабораторна констелация

Стартира се лечение със 140мг Фуроземид за 24 ч., хепатопротектори, протектори на стомашната лигавица, Амантадин – допаминов агонист, нискомолекулярен хепарин и физикално охлаждане на пациента. На 3ти ден от лечението в КАИЛ, креатинкиназата е спаднала до 29489 U/I, а на 7ми - до 3884 U/I. След подобрение в общото състояние, на 7ми ден, пациентът е преведен в клиниката по психиатрия. След нормализиране стойностите на КК и след 14 дни без прием на антипсихотик, бе обсъден терапевтичния подход. Стартирано бе лечение с атипичен невролептик, с бавно покачване на дозировката, в резултат на което се наблюдава добро повлияване на психотичната симптоматика. На 52-ри ден от приема пациентът е изписан с овладяна психотична симптоматика и нормални лабораторни показатели.

Обсъждане:

Невролептичният малигнен синдром е много рядко срещано, но животозастрашаващо усложнение, развиващо се в резултат на лечението с невролептици и антипсихотици[6]. Състоянието се характерезира с делир, мускулна ригидност, висока температура и дисфункция на автономната нервна система. Първият докладван случай е през 1956 г., малко след въвеждането на антипсихотика хлорпромазин[1]. През 1960 г. група френски клиницисти описват синдром, свързан с прилагането на нововъведения тогава невролептик халоперидол - „ syndrome malin des neuroleptiques“ (Невролептичен малигнен синдром)[2].

Честотата на болестния синдром е вариабилна. През последните години се наблюдава намаление на честотата на НМС сред пациентите на антипсихотична терапия, като за периода от 1966 - 1997г. тя е била 0,2-3,2% [8], а през 2004г. - 0,01-0,02%[12]. В мета – анализ от 2007 г. Gurrera, R.J и сътр. публикуват данни за честота от 0.991 случая на хиляда[4]. НМС е с по - висока честота при млади пациенти, с възрастов пик между 20 -25 годишна възраст, с по-висока честота при пациентите от мъжки пол, както е видно на фиг. 1, като те са 75% от цитираните в литературата случаи.



Фиг. 1 Честота спрямо възраст и пол

На практика се касае за ятрегенно причинено болестно състояние. Най – честа причина за развитието на НМС е лечението с допаминергични антагонисти:

- Типични невролептици - Haloperidol, Chlorpromazine, Fluphenazine, Thioridazine и др.
- Атипични невролептици - Olanzapine, Clozapine, Risperidone, Amisulpride и др.
- Антиеметици с антидопаминергична активност – Metoclopramide, Droperidol, Dompridone.
- След внезапно спиране на лечението с допаминергични агонисти- Levodopa, Amantadine, Bromocriptin и др.

Известни са редица рискови фактори за развитието на синдрома[4,7]:

- Фармакологични фактори- високи дози антипсихотик, бързо покачване на дозировката, парентерален път на приложение
- психично разтройство при органично мозъчно и соматично заболяване
- фактори от околната среда-висока температура, дехидратация и др.
- демографски-млада възраст и мъжки пол
- генетични-предишна история за НМС, фамилна анамнеза за кататонично разтройство и др.

Патогенезата на НМС не е напълно изяснена, но съществуват няколко теории, с които учените опитват да дадат обяснение на състоянието[5,7,9]:

- D2 - рецепторна блокада в хипоталамуса и нигростриалната система, в резултат на което се увеличава контрактилитета на мускулите и се повишава температурата на тялото
- Симпатикоадренална хиперактивност - допаминергичните антагонисти нарушават тоничната инхибиция на гръбначно мозъчно ниво
- Калциево медиирана периферна мускулна токсичност /поради сходна клинична картина с малигнената хипертермия/ - повишено освобождаване на калций от саркоплазматичния ретикулум - мускулен контрактилитет и хипертермия
- Невроимунологична хипотеза – резултат на острофазов отговор индуциран от: автоантитела, вируси, топлинен стрес, психологичен стрес и/или мускулно пренатоварване

Диагностиката на НМС е сложна и отговорна задача, поради факта, че не съществува напълно специфичен и чувствителен тест, а приемането на диагнозата, налага моменталното спиране на провежданото до момента антипсихотично лечение. През 2017 г. . Ronald J. Gurrera и сътр. правят публикация, в която излагат интернационален консенсус за диагностични критерии при НМС, като констатират ,че резултат над 73 точки е с висока чувствителност (69.9%) и специфичност (90.7%) (фиг. 2) [11]

Диагностични критерии	Точки
Лечение с допаминови антагонисти или рязко спиране на домапинови агонисти в последните 72 ч.	20
Хипертермия (>38.0 °C)	18
Ригидност	17
Ментален статус – степенна промяна в съзнанието	13
Повишена Кретинкиназа – поне 4 пъти над нормата	10
Симпатикоадренална нестабилност, поне 2 от:	10
• Повишено артериално налягане (>25mmHg)	
• Нестабилно артериално налягане	
• Диафореза	
• Уринарна инконтиненция	
Хиперметаболизъм (тахикардия и тахипнея)	5
Изключване на инфекцнозна, токсична, метаболитна и неврологична генеза	7

Фиг. 2 Диагностични критерии на интернационален експертен консенсус

Хипертермията и мускулната ригидност са причина за мускулна некроза, която води до характерна лабораторна констелация: повишена креатинкиназа (като стойностите обикновено са над 1000, но могат да достигнат и до 100000 UI/L), раздвижване на трансаминазите за сметка на АСАТ поради по – голямата й концетрация в мускулните клетки, повишаване на ЛДХ и пикочната киселина, хиперкалиемия, хиперфосфа-

темия, хипокалциемия. Покачва се серумния миоглобин, представляващ нискомолекулен, кислород свързващ хем-протеин, намиращ се в скелетната мускулатура и миокарда. Поради ниската си молекулна маса, той лесно преминава в урината с развитие на миоглобинурия. Развива се метаболитна ацидоза поради отделянето на органични киселинини, хиперкалиемията и бъбречното увреждане. Наблюдава се острофазов отговор характерезиращ се с левкоцитоза и намаление на серумното желязо.

Клиницита обикновено прави диференциална диагноза със следните заболявания:

- Малигнена хипертермия – приложение на потентни инхалационни анестетици и/или деполяризиращия релаксант сукцинилхолин. Симптомите са идентични с тези в НМС, но с по – бързо и критично протичане
- Серотонинов синдром - среща се при пациенти приемащи селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (Антидепресанти) в комбинация с МАОИ. ДД — липсва мускулна ригидност, левкоцитоза и повишение на СК
- Злокачествена кататония - протича с хиперпирексия и ригидност. ДД- наличие на продромални поведенчески разстройства и моторни разстройства като стереотипии, восъчна гъвкавост, смяна на ступор с възбуда и др.
- Заболявания на ЦНС-инфекции, травма, автоимунни заболявания, васкулити и др
- Системни заболявания- пневмония, сепсис
- Ендокринни заболявания-хипертиреоидизъм, феохромоцитом
- Интоксикация

НМС е животозастрашаващо състояние и води след себе си до редици тежки усложнения. Острата бъбречна увреда в резултат на исхемично тубулно увреждане и директна миоглобинова токсичност се наблюдава в 13 – 50% от случаите[3,7]. Наблюдават се също остра дихателна недостатъчност и белодробни инфекции, поради голяма честота на бронхоаспирация, ДИК и полиорганна недостатъчност, както и сърдечно - съдови усложнения, като различни по тип аритмии и хемодинамична нестабилност, в резултат на хиперкалиемията и нарушение на автономната нервна система.

Лечението е неспецифично и включва незабавно спиране на невролептика, форсирана диуреза с бримкови диуретици, охлаждане на тялото с физикални методи, както и поддържане на стайна температура не по – висока от 21°C. Приложението на допаминови агонисти е спорно, но достатъчен брой автори съобщават за добри резултати след приложение на Bromocriptin. Приложението на Dantrolene се нарежда на второ място по ефективност след Bromocriptin[7].

При нужда от подновяване на антипсихотичното лечение е необходимо да се изчака минимум 14 дни. Предпочитат се атипични невролептици с минимално покачващи се дозировки, както и избягване на парентерален път на приложение. Спорна алтернатива на последните може да е електроконвулсивната терапия, която води до генерализирана, тонична контракция на скоро увредената мускулатура.

Заключение:

Въпреки изключително рядката си честота, НМС се случва. Нужни са навременна и точна диагноза, както и акуратно и адекватно лечение. За целта е необходимо клиницистите да познават лабораторната констелация и клиничните симптоми на рабдомиолизата, както и да подходждат с повишено внимание при прилагането на потентни невролептици, както и да са с готовност за изготвяне на бърза диференциална диагноза. Готовността за работа в екип и мултидисциплинарния подход (в случая: психиатри, реаниматори и клинични лаборанти) е ключ към положителния изход от заболяването.

Библиография:

1. Ayd F. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. J Clin Exp Psychopathol. 1956;17(2):189-192

2. Delay J, Pichot P, Lemperiere T. A non-phenothiazine and nonreserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses (in French). Ann Med Psychol . 1960;118(1): 145-152.

3. Gearoid M. McMahon et al. A Risk Prediction Score for Kidney Failure or Mortality in Rhabdomyolysis.JAMA Intern Med. 2013 Oct 28; 173(19): 1821-1828

4. Gurrera, R.J.; Simpson, J.C.; Tsuang, M.T. Meta-analytic evidence of systematic bias in estimates of neuroleptic malignant syndrome incidence. Compr. Psychiatry, 2007, 48(2), 205-211. http://dx.doi. *org/10.1016/j. comppsych.2006.10.004*

5. Jeffrey R. Strawn, M.D. Paul E. Keck, Jr., M.D. et al. Neuroleptic Malignant Syndrome. Am J Psychiatry, June 2007, V. 164, 870-876

6. Kaplan H. Emergency psychiatric medicine 2002: 275-276

7. Lurdes Ts. et al. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspectiver. Current Neuropharmacology, 2015, 13, 395-406

8. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. Psychiatr Serv. 1998;49(9):1163-1172.

9. Rebecca E. Anglin MD, Patricia I. Rosebush MScN MD. Neuroleptic malignant syndrome: a neuroimmunologic hypothesis. CMAJ 2010 Dec 14;182(18)

10. Ronald J. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. Acta Psychiatr Scand 2017: 135: 398–408

11. Ronald J. Gurrera, MD. Gino Mortillaro MD et al. A Validation Study of the International Consensus Diagnostic Criteria for Neuroleptic Malignant Syndrome. Journal of Clinical Psychopharmacology. Volume 37, Number 1, February 2017

12. Stubner S, Rustenbeck E,et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. Pharmacopsychiatry.2004 ;37(1):S54-S64.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

д-р Николай Младенов
Катедра по анестезиология спешна и интензивна медицина
Медицински университет - Варна
УМБАЛ „Св. Марина" - Варна,
бул. Хр. Смирненски *1, 9010*
Телефон: 052/978 616
e-mail: nikolayml@abv.bg

ПРОМЕНИ В ПСИХИКАТА И ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ ХРОНИЧНА БОЛКА

***В. Гаврилов*[1], Г. Павлов[2]**
[1]Сити Клиник, Онкологичен център - София, Отделение по анестезиология и реанимация
[2] Катедра по Анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински факултет, Медицински университет- Пловдив

PSYCHOLOGYCAL AND BEHAVIORAL CHANGES IN CHRONIC PAIN

V. Gavrilov[1], G. Pavlov[2]
[1]City Clinic Oncology Centre – Sofia, Dept of Anesthesiology and Intensive Care
[2]Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care Medicine, Medical Faculty, Medical University- Plovdiv

Резюме

Хроничната болка повлиява функцията на голям брой централно-мозъчни структури отговорни както за обработката на постъпващата сетивна, емоционална и когнитивна информация, така и за формирането на свързана с това ответна поведенческа реакция.

Целта на проведеното проучване е да бъдат прегледани и обобщени публикуваните в интернет пространството данни относно психологическите промени, които настъпват при развитие на хронична блока.

Представени са резултати на базата на прегледани над 150 публикации.

Установи се, че хроничната блока променя редица психологически и поведенчески процеси, което само по себе си превръща нейната оценка и лечение в предизвикателство. Необходимо е провеждане на допълнителни проучвания, които да допринесат за по-доброто ни разбиране на характерния за хроничната болка психологически модел, както и за разработване на нови методи за неговото повлияване.

Ключови думи: хронична блока, психични промени, поведенчески промени

Abstract

Chronic pain affects function of numerous CNS structures responsible not only for processing of sensory, emotional and cognitive information but also for the formation of a behavioral response.

The purpose of this study is to review and generalize the data released in the web space regarding the psychological changes that happen in a chronic pain condition.

Summarized results that are presented comprise over 150 articles.

It was found that chronic pain alters many psychological and behavioral processes, which in turn makes its assessment and treatment a challenge. Additional studies are needed to improve our understanding about the specific chronic pain psychological model, as well as help us develop new methods for its treatment.

Key words: chronic pain, psychological changes, behavioral changes

Въведение

Всички организми реагират на промените в тяхната вътрешна и/или заобикаляща среда. При хората тези поведенчески и/или психологически реакции могат да бъдат както адаптивни, така и маладаптивни. При хроничната болка настъпват патологични изменения във функцията на голям брой централно-мозъчни структури. Нарушава се баланса между възбуждащите и потискащите процеси в редица участъци от интегрираната невронна мрежа. Засегнати са първичната и вторична соматосензорна кора, гръбначен мозък, таламус, предна цингулатна кора, префронтален кортекс (1-3), средно-мозъчни участъци като периакведуктална сива материя (4) и церебелум (5), както и субкортикални структури като хипокамп, базални ганглии и амигдала (6-10). Ето защо, хроничната болка се явява идеален модел, чрез който би могло да се направи опит за по-добро разбиране на настъпващите физиологични и психични промени, което от своя страна би допринесло и за разработване на нови методи за тяхното лечение.

Болката възниква в отговор на голям брой ноцицептивни стимули и често е основната причина караща пациентите да търсят помощ от лекар. Хронифицирането й обаче е свързано с промени както в нейния характер, така и в психологическото състояние на пациентите. Известно е, че физическата и емоционална болка са тясно свързани и взаимно влияещи си (11-13), което се определя и от общите нервни структури, които участват в тяхното провеждане и осъзнаване (14). Установено е, че както болезнената термична стимулация, така и неприятните визуални образи предизвикват активация в задната област на церебелума със значителен обмен на постъпваща от лимбичните структури (преден хипоталамус и цингулатна гънка) информация. Въз основа на това може да се предположи, че малкият мозък съдържа специфични области, които участват в кодирането на неспецифични отблъскващи стимули (15). В опита да разберем влиянието на мозъчните системи върху психиката при наличието на хронична болка, трябва да бъдат отчетени два основни момента:

1. Болката може да отключи каскада от неврологични (първоначално сетивни) процеси, които в крайна сметка променят изходното психологическо състояние.
2. Първоначалното психологическо състояние може да допринесе за и/или да се яви рисков фактор за хронифициране на болката. Това вероятно се дължи на предварително възникнала сенситизация: излагането на стресови ситуации в миналото (травма в детска възраст, загуба на родител, пристрастяване) създава в последствие повишена чувствителност към други, на пръв поглед несвързани с това стимули (16-18).

В настоящата статия ще бъдат разгледани някои от основните неврофизиологични и свързаните с тях поведенчески промени, които настъпват при развитие на хронична болка.

Методи

За установяване дали и как хроничната болка променя психологическите и поведенчески процеси, както и до каква степен това оказва влияние върху нейната оценка и лечение, беше прегледана публикуваната по темата информация в интернет пространството.

Резултати: Болка, нервни пътища и маладаптивни промени

Хронична болка, нервни пътища и поведение - еволюцията на острата болка към хронична не е изцяло проучена. При голям брой характеризиращи се с хронична болка състояния, този процес е резултат от специфичен увреждащ момент (постхерпесна невралгия, диабетна невропатия, увреда на гръбначен мозък), липса на определен ензим (болест на Фабри) или генетично състояние (някои типове мигрена), докато в други случаи болката може да възникне напълно спонтанно. Когато за нея е налице специфичен отключващ момент, паралелно се наблюдава и еволюция на съпътстващия, предварително оформен поведенчески фенотип. Като пример може да се посочи, че след травматична ампутация на крайник, пациентите често имат нормална психологическа оценка. В следствие на нов болезнен момент обаче, възниква поредица от поведенчески реакции, които трудно биха могли да бъдат обяснени само и единствено с новия източник на болка. Съответният пациент може да развие депресия, проблеми с цикъла сън-бодърстване, нарушения в паметта и когницията. Въпреки, че пациентът никога не е имал клинични прояви на тревожност, частично би могъл да се развие пост-травматичен стрес синдром. Въпросът е как ние като лекари разбираме тези психологически промени в контекста на нервната пластичност, маладаптацията и алостазата?

Алостазата е способността на сложните физиологични системи да поддържат телесна стабилност посредством промените, които те претърпяват при срещата си със стресов фактор (19). Измененията в регулацията често засягат повече от една система: сърдечно-съдова, нервна, имунологична и ендокринна. Когато регулаторните процеси бъдат компрометирани настъпва хронична дисрегулация, която оказва директно негативно влияние върху централно-нервната функция. Мозъкът реагира на стресови фактори чрез модулация на телесната физиология и поведение, което от своя страна стимулира химични и структурни промени в самия него (20,21). Въпреки, че по своята същност болката е адаптивен сигнал, който предупреждава индивида за реална или потенциално възможна увреда, хроничната болка води до кумулативно претоварване на мозъчните структури и дисрегулация на редица физиологични процеси като перцепция, емоция, когниция и мотивация, които са тясно свързани и от значение за възстановителните процеси на самите мозъчни клетки (съня) и автономните функции. Установено е, че при гризачите болката потиска редица поведенчески реакции, като например риенето (при мишките то се приема за индикатор на добро общо състояние (22) и това би могло да бъде използвано като отправна точка за измерване на обезболяващия отговор към редица нови медикаменти. Andrews и сътр. успешно използват спонтанното риене при мишките като индикатор за измерване на обезболяващия ефект на габапентин и ибупрофен. Те установяват, че при дози от по 30мг/кг и двата медикамента проявяват оптимален аналгетичен ефект, което възстановява характерната за мишките поведенческа реакция – риенето (23). Въз основа на казаното може да се твърди, че въпреки, че някои поведенчески реакции действително са трудни за оценка, те очевидно допринасят както за процеса на търсене на обезболяващо средство, така и за самоизолацията на индивида (последната може да се разглежда като адаптивна реакция в контекста на различни стресови стимули и ситуации).

Поведение при болка (адаптивно или маладаптивно) - **отдалечаването от или отбягването на болезнени или потенциално увреждащи фактори се възприема като нормална реакция на организма** (в контекста на **вече налична или предстояща заплаха**). При хроничната болк**а обаче, този тип поведение няма адаптивен характер. Типичен пример е т.нар. комплексен регионален болков синдром**, при който покоя на болезнения крайник се възприема като механизъм, който ограничава засилващите се при движение аферентни болезнени импулси. За съжаление обаче, **тази поведенческа реакция е маладаптивна, тъй като сама по себе си имобилизацията влошава първичното заболяване**. Достига се до момент, при който самата маладаптивна реакция на организма (промените във вниманието, стремежа за избягване и др.) и първичният процес взаимно се поддържат и потенцират (24,25). Д**руг пример за свързана с болка адаптивна и маладаптивна реакция е страхът. Последният може да е непосредствено свързан с началото на болката (например при травма) или да бъде отключен от възникваща при продължително движение болка**. Независимо от причината, страхът допринася за създаване на п**остоянна, възприемана от организма като реална, заплаха за неговия интегритет. Когато реакцията на страх е адаптивна, тя позволява на възстановителните процеси или да възстановят физиологичните за съответната нервна област функции, или да бъдат създадени нови функции и поведенчески реакции**, които да допринесат за пълноценното взаимодействие между индивида и **средата. От друга страна, когато реакцията на страх е маладаптивна**, възникналите **самоподдържащи се функционални промени могат да причинят тежка дисрегулация** (26). Нарушенията в сетивността и появата на сенситизация, алодиния, хипералгезия и **хипарпатия могат да бъдат лесно верифицирани, за разлика от несетивните прояви на болката. Именно за обозначаване на последните е въведен и терминът „централизация на болката“ - първоначалният стимул (например оперативна травма) не само прогресира до хронично болезнено състояние (невропатична болка), но и променя когницията (**27), емоциите и мотивацията **(**28), риска **от самоубийство** (16), **с потискане на инхибиторните и засилване на стимулиращите регулаторни процеси (**29,30). В рез**ултат на това възниква нестабилно емоционално състояние с прояви на тревожност и/или депресия. В крайна сметка хроничната ноцицепция компроментира голям брой мозъчни процеси, в резултат на което възниква състояние на централизирана хронична болка. Промените в едни психологически системи повлияват неблагоприятно други (например когницията влияе върху паметта и обратно). Прогресивните кумулативни провали на психологическо ниво водят до хронифициране на болката: централно-нервните системни реакции не осигуряват адаптация**, което води до срив на **регулаторните системи**.

Влияние на хроничната болка върху психологическите процеси

Когниция и внимание – с терминът когниция се обозначава акта на познанието, към който могат да бъдат включени осведомеността, перцепцията, процеса на разсъждаване, изграждането на мнение и взимането на решение (31). Установено е, че хроничната болка променя и влияе негативно върху тези процеси (32-35), като дори може да засегне функцията **на отговорните за тях мозъчни региони. Доказано е, че посредством активацията на предната цингулатна гънка, болката влияе върху вниманието (**36). Когнитивни промени могат да се наблюдават при различни, свързани с болка състояния (33) като хроничен панкреатит (37), комплексен регионален болков синдром (38) и фибромиалгия (39). В подкрепа на това са и резултатите от направеното проучване, в което се сравнява влиянието на болезнената стимулация върху вниманието при здрави доброволци и страдащи от остеоартрит пациенти (40). Интересното е, че при острата болка не се наблюдават сериозни нарушения в когнитивната обработка (41,42). При хроничната болка обаче, са налице не само промени в познавателните процеси, но и нарушена инхибиция на низходящия контрол върху емоциите, което вероятно се дължи на възникнали функционални нарушения във вентролатералната префронтална кора (43) и/или на намалена синаптична проводимост в медиалната префронтална кора (44).

Промени в перцепцията – връзката и взаимното влияние между възприемането на собственото тяло и хроничната болка

е ясно демонстрирано при пациенти с ампутиран крайник (45). При тях терапията чрез сетивна стимулация замества липсващите проприоцептивни сигнали към мозъка, което води до облекчаване на болката (46,47). По-фини отклонения в перцепцията са налице и при други характеризиращи се с хронична болка състояния, при които често се описва дефицит в обработката на или в отговора към сетивни стимули в контралатералната на нарушението хемисфера и/или в обособена част (реална или въображаема) от тялото (48). Действително, при хроничната болка често е налице променена перцепция само в едната мозъчна хемисфера. Това за първи път е установено от Galer и сътрудници, които изследват пациенти с комплексен регионален болков синдром съобщаващи за невъзможно движение на засегнатия крайник без значително съсредоточаване, усилие и чувство за разграничаване от засегнатия телесен участък (49,50). Това се потвърждава и при пациенти с хронична кръстна болка (51), при които е нарушена перцепцията както към заобикалящата, така и към вътрешната среда (38,52,53). Други проучвания при пациенти с хронична болка демонстрират нарушения в перцепцията за размера на горните крайници (54,55). Някои автори дори смятат, че сами по себе си тези нарушения допринасят за развитието на хронична болка (56). Важна роля в процеса на пренебрегване на вътрешната телесна среда (57,58) играе париеталната корова зона (образните изследвания демонстрират, че тя е тясно свързана с характерните за комплексния регионален болков синдром функционални нарушения) (59,60). Париеталният лоб участва в перцепцията както на действителната, така и на въображаемата болка (61,62). Симптомите на пренебрегване на вътрешната среда по-често се наблюдават при промени в дясната париетална зона (при пациенти с болка в левия крайник). Имайки предвид познанията за доминирането на едната голямо-мозъчна хемисфера, може да се допусне, че в случаите на хронична болка е налице преференциално десностранно нарушение на информационната обработка. Друга възможност е, симптомите на пренебрегване при пациенти с хронична болка да се дължат на хиперфункционалните промени в незасегнатата лява хемисфера (63), при което обичайно латерално ориентираните синаптични процеси вече са преференциално насочени към патологично засегнатата област (64-66). Наблюдаваните при хроничната блока промени в перцепцията често биват подценявани, но те безспорно са характерни за състояния както шизофрения (67) и паркинсон (68). Негативните емоционални преживявания могат да бъдат причина за преодоляване процесите на пренебрегване чрез активация на фронталната и лимбичната системи (69,70), което предполага, че емоционалните стимули имат важно влияние върху процеса на перцепция. За последния са отговорни голям брой мозъчни региони намиращи се в дясната голямо-мозъчна хемисфера (71). При такива пациенти често емоционалната интерпретация на сетивните стимули е запазена (69), което повдига въпроса дали съществува връзка между нарушенията във вниманието и емоционалното състояние. Лечебните опции за повлияване на нарушенията в перцепцията са сетивната стимулация (72), специфични тренировъчни програми (73-76), физикална и психологическа терапия.

Усещането за физическото състояние на тялото е директно свързано с емоционалното благосъстояние и нивото на стрес (52), като инсулата играе съществена роля в този оценъчен процес (77). При наличието на болка, това е свързано със засилена осведоменост за или съсредоточено внимание върху неспецифични (повишена сърдечна честота) или специфични (мускулно напрежение) физиологични сигнали. Усещането за собственото физическо състояние може не само да засили болезнената сетивност и да намали прага на болка (78), но то е и един от механизмите, които стоят в основата на развиващия се при пациентите с хронична болка страх (79). Интерпретацията на информацията за собственото физическо състояние като потенциално опасна води до поява и на тревожност (80). Оттук следва, че манипулирането на повишената чувствителност към собственото физическо състояние, а оттам и на страха и тревожността, може да отслаби самото болезнено изживяване. Именно това е демонстрирано в рандомизирано клинично проучване върху пациенти с колон иритабиле, при които когнитивно-поведенческата терапия и подлагането на различни сетивни стимули оказват благоприятно влияние върху болката (81). Техниките за контрол на вниманието също имат антиноцицептивен ефект (82). Интересното е, че този подход на лечение на хроничната болка е въведен още преди 30 години (83), но чак през последните години е подкрепен с данни от функционалните образни изследвания: медитацията на страдащи от болка пациенти повишава активността в предната инсула и цингулатната кора (84,85), като крайният ефект се модулира от коровите α-вълни (86).

Възнаграждение, антипатия и мотивация – тези стимули също са в състояние да променят поведението на индивида. При животните, награждаването е стимул, който засилва съответното поведение. При хората, възнаграждението е свързано с позитивни емоции и мотивация. Способността за извличане на удоволствие от ежедневните дейности е много важна. Същото е валидно и за отвращението към потенциално увреждащи стимули (87). Намиращите се в главния мозък допаминергични и опиоидергични пътища свързани с чувството за възнаграждение са критични за преживяването на индивида, тъй като именно те стоят в основата на свързаните с удоволствието стимули като храната и секса (88,89). Нервните системи получават информация от външната (слухова, визуална, проприоцептивна – включително и такава за болка) и вътрешната (жажда, глад, терморегулация) среда, като те обработват сигналите спрямо тяхната характеристика (честота, интензитет, локализация и др.), което позволява формирането на емоционално-мотивационна окраска – стимулът се възприема като възнаграждение или отвращение (90). В този процес на оценка участва както съзнанието, така и подсъзнанието (91), като влияние върху него оказват и очакванията за бъдещето, планирането и взимането на решения. Предишният опит е много важен за мотивационното влияние, което оказва всеки един стимул. При нормални условия, организмът използва цялата постъпваща информация, за да оптимизира биологичното си състояние. Направените до момента проучвания загатват, че дори и сред здравите индивиди, съществува сериозна вариабилност в гореспоменатите мозъчни регулаторни системи, което както е демонстрирано, само по себе си може директно да бъде използвано за предсказване на ефекта от обезболяването с ремифентанил (92). Постоянно постъпващите болезнени импулси променят когнициите, настроението и поведението, като по този начин потенциално могат да доведат до сериозни психични смущения (12). Пациентите са в непрекъснато търсене на обезболяващо средство (93,94), което ако не бъде осигурено навреме, може да доведе до влошаване функцията на мозъчните адаптивни системи и развитие на психични дисфункции.

Депресия и анхедония (неспособност за усещане на удоволствие) – с времето, при хроничната болка (поради пластичността на нервната система) възникват промени, които допринасят за поведенческата изява на нарушените емоционални процеси. Усещането за възнаграждение и мотивация се потиска, като често паралелно с това се развива и депресия (12,95). В хода на заболяването самите психологически промени търпят еволюция: стрес-обусловеното депресивно състояние (96) може да прерасне в тежко изразена, съпътстваща хроничната болка депресия (97,98). От еволюционна гледна точка, регулацията в посока намаляване на афективния компонент има адаптивен характер (99). Докато това оказва благоприятен ефект при обичайните ситуации от ежедневието, при възникване на хронична болка този процес по-скоро се възприема като загуба на контрол **над подлежащия проблем, което в последствие се превръща в неспо-**

собност за адаптация към социалната среда. Пациентите може да са генетично (100) или метаболитно (101) предразположени към развитието на депресивно състояние. Не е ясно кои точно фактори допринасят за повишената склонност към развитие на депресия при пациентите с хронична болка (102), но постоянните аферентни ноцицептивни импулси без съмнение са силен стресогенен фактор (103,104). При хроничната болка възниква психично състояние, което се характеризира с липса на удоволствие от стимули, които обичайно водят до такова – анхедония, което е и съществен симптом на самото депресивно състояние. При тези пациенти прогресията на тъгата и леките нарушения в настроението към тежко депресивно състояние често протича незабелязано – таблица 1. Някои автори твърдят, че фокусирането върху негативните мисли и емоции може потенциално да послужи за разграничаване на „нормално“ депресираните пациенти, от тези с болка и депресия. При последните, негативните мисли са изцяло съсредоточени върху съпътстващата болка (105). Мозъчните региони, чиято функция е от значение при депресивните състояния, са медиалната префронтална кора, лимбичната система, както и някои базални мозъчни структури (106). Berna и сътр. демонстрират, че отрицателните емоции увеличават активността в префронталните области и хипокампа, което е свързано със значително послаба инхибиция при възприемането на болезнената стимулация (107). Именно пациентите, които съобщават за по-високи нива на болка, са и тези с по-висока активност във фронталната гънка и амигдала. Това подкрепя твърдението, че при хронифицирането на болката настъпва момент, когато в резултат на маладаптацията на редица системи, депресивността и болката взаимно се поддържат и потенцират.

Лечението на депресивните симптоми би било най-успешно ако бъде съобразено с отговорните за възникването на първичното функционално нарушение механизми (108). Като човешки същества, ние често използваме мислите си, за да генерираме по-благоприятни и адаптивни за нас емоционални и поведенчески реакции (109). Именно този подход се използва и от когнитивно-поведенческата терапия (110). При някои пациенти обаче, опитите за манипулация върху мисловните процеси не са успешни. При тях включването им в дейности, които по принцип са свързани с удовлетворение и удоволствие може да окаже положителен ефект върху депресивните симптоми (111,112).

Обучение и памет – болката е стресов фактор, който може да предизвика консолидация на краткосрочната и дългосрочна памет. Влияние върху поддържането на хроничната болка оказва както директното, така и косвеното придобиване на знания. Смята се, че второто е по-важно поради подсъзнателния си характер, което го прави и по-трудно за манипулация (113). Поддържането на определен тип поведение (накуцване) може да е свързано с опит за недопускане на очаквана болка (негативно подсилване) (114) или да се дължи на търсене на повишено внимание към ролята на болния (позитивно подсилване). Като пример за това може да се посочи развитието на хронична болка при деца на страдащи от същото състояние родители (115). Именно процесите на заучаване стоят в основата на възникване на преживяванията на страх: първоначалното обвързване с болка на по принцип неутрален по природа стимул (медицински преглед) се характеризира с това, че на по-късен етап същият стимул предизвиква идентичен отговор (повишена сърдечна честота с наближаване на прегледа). Страхът, който възниква в процеса на придобиване на нови знания и типично се развива след няколко повторения на една и съща ситуация, може бързо да се генерализира и да бъде поддържан дори и само от очакването за ново болезнено преживяване (116). При пациентите с хронична болка, негативните очаквания могат да бъдат използвани за мониториране на стресовите ситуации. Намаленият праг на болка (117) засилва тези очаквания, което още повече нарушава процеса на придобиване на нови знания (118). Важно е да се обърне внимание, че при здравите индивиди изграждането на определени очаквания е нормална част от функционирането на мозъка и е от значение за процесите на адаптация и запаметяване.

Болка и страх – страхът е нормална реакция към реална и/или въображаема заплаха, като основната му цел е да подсигури преживяемостта на индивида (119). Ето защо не е случайно, че той е силно залегнал в човешката същност (страх от раздяла в детството и от нараняване в следващите периоди на развитие), изпълнява защитна роля и в повечето случаи подпомага адаптацията. Болката също отключва чувство на страх и активира вегетативната нервна система, като това се приема за универсален и безусловен отговор. След болезнена стимулация или увреда обаче, действието, което преди това е било с неутрален характер (движение или очакване за движение), вече може да предизвика поява на страх (условен отговор), независимо от това дали то е съпроводено от болка. В краткосрочен план само по себе си това може да има адаптивен характер и да подпомогне процеса на заздравяване. Не стои така въпросът обаче при пациентите, които продължават да възприемат движението като заплаха (на базата на преживян в миналото болезнен епизод) дори и след заздравяване на първоначалната рана (кондиционен страх). При тях се развиват психични и физически смущения като свръх-бдителност, повишена мускулна реактивност, избягване на всяка цена на определени ситуации и като цяло характерен тип поведение, който в крайна сметка поддържа и дори засилва болката, което може да доведе до инвалидизация на пациента (120). Свързаният с придобиването на нови знания страх е добре проучен както при животните (121), така и при хората (122), но не и при пациентите с хронична болка. Отговорните за този процес мозъчни региони са амигдала, хипокампа и префронталната кора (123), като тези твърдения се подкрепят и от неврообразните изследвания (124,125).

Отстраняването на свързания с миналия опит страх е трудно. Тренирането на потискащ отговор към придобитата вече патологична реакция не се възприема така лесно от организма, което налага провеждане на многократни упражнения в разнообразни ситуации (126,127). Установено е, че по типа на десенситизиращата терапия, излагането на контролиран обем от свързаните със страх от болка и нараняване дейности, ефективно повлиява свързания с миналия опит страх (128-130). Непридържането към смятаното дотогава „безопасно“ поведение не води до неприятни последствия, което подлага на съмнение първоначалната интерпретация и тя се осъзнава като погрешна, което само по себе си е силен стимул за корекция на първоначалното очакване на страх и в крайна сметка регулиране процесите на когниция (131-133). Този подход е подходящ за приложение както при възрастни, така и при деца, тъй като чрез него се стимулира изпробването на широка гама от избягвани преди това вътрешни и външни фактори, които пациентът възприема като потенциално унищожителни (134-136). Образните изследвания потвърждават, че тази терапия повишава низходящия когнитивен контрол (наблюдава се засилена активация в префронталните корови области след болезнена стимулация) (43) и намалява активацията на амигдала (125,137-140). При изучаването на модели симулиращи хронична невропатична болка се установява, че приложението на парциален агонист на NMDA-рецепторите засилва процеса на придобиване на нови познания и потенцира изчезването на свързания с миналия опит страх, като чувствителността към механична стимулация остава намалена дори и след преустановяване приема на медикамента (141). Това показва, че парциалният NMDA-рецепторен агонист GLYX-13 може успешно да бъде използван не само при лечението на ноцицептивна и невропатична болка, но и на свързаните с тях психични промени (142,143). За разлика от кетамина, който е некомпетитивен NMDA-рецепторен антагонист, GLYX-13 не притежава седативен ефект (144).

Рискови фактори за хронифициране на болката

Някои пациенти са по-устойчиви и при тях хроничната болка по-трудно причинява промени в психичното функциониране, докато при други тя е свързана с бързо развитие на тежка дисфункция. Рисковите фактори, които допринасят за тази уязвимост са физическата или психическа травма в миналото, социалните **взаимоотношения и статус, полът**.

Физическа и психическа травма в миналото – установено е, че съществува силна връзка между психичния (емоционален тормоз, малтретиране, пренебрегване) и физическия (сексуален) тормоз в детството и възникването в последствие на хронична болка (145-148). Сексуалният тормоз (както при жените, така и при мъжете) е най-важният рисков фактор за развитие на хронична болка (149,150), като все още не е изяснено дали това се дължи на създадената от него сенситизация в съответните нервни структури.

Нарушеното социално функциониране притежава същите невробиологични характеристики като и физическата болка (151). Установено е, че социалният дисстрес и остро предизвиканата болка активират едни и същи мозъчни области (152,153). Социалната депривация и липсата на социална подкрепа допринасят за възникване на повишена нервна чувствителност (сенситизация) по отношение на физическата болка. Обратното също е валидно - физическата болка може да усили чувствителността на пациента към социалните проблеми (при пациентите с хронична болка често се наблюдават прояви на социална изолация) (154,155). Липсата на социални взаимоотношения само по себе си често е причина за засилване на изпитваната от пациента болка (156) и възникване на проблеми в интимните и семейни взаимоотношения (157), което допълнително усилва свързаните с болката поведенчески модели.

Катастрофизиране – това е състояние на проява на краен негативизъм, при което болката (или друг негативен фактор) силно се преувеличава (158). Пациентът очаква най-лошото и се чувства безпомощен (159). Катастрофизирането е свързано с по-лоши следоперативни резултати (160,161) и по-тежко протичане на редица свързани с хронична болка заболявания (162-164). **То е рисков фактор и честа причина за развитието на депресивно състояние** (165,166). **Преувеличаването на хроничната болка задълбочава не само нея, но и свързаните психични прояви (**167). Нарастването на познанията ни за невробиологията **на този процес би допринесло за създаване на нови стратегии за неговото предотвратяване и лечение (**168).

Социален статус и образование – ниският социален статус оказва негативен ефект върху епидемиологията на хроничната болка (169-172). Корелация със социалния статус показват затлъстяването, ниското ниво на образование, както и недостатъчния достъп до здравни услуги. Някои проучвания демонстрират връзката между доминиращата социална позиция и промените в допаминовите рецептори в нуклеус акумбенс (173,174). Това вероятно означава, че допаминовият дефицит при пациентите с нисък социален статус е предразполагащ фактор за развитие на хронична болка (175).

Пол – жените по-често страдат от хронична болка в сравнение с мъжете (176-178). За тези различия допринасят редица физиологични фактори, между които хормоните (179) и менопаузата (180). Характерната за женския пол по-слаба μ-рецепторна опиоидна активация (181) и анти-допаминергичният ефект на естрогените (182,183) вероятно оказват съществена роля. Съществуват голям брой публикации, които описват половите различия при хронична болка. При страдащите от хронична кръстна болка мъже се установява повишена тревожност (184). Именно свързаната с болката тревожност допринася за увеличаване интензитета на болезненото възприятие при мъжете, но засилва толеранса към болка при жените (185), което само по себе си загатва за една сложна връзка между болката и пола (186,187). Сравнявайки двата пола, някои проучвания установяват комбинация от повишено чувство за болка и засилена таламо-кортикална активност при жените (188). Установено е, че нарушенията в настроението допринасят за по-високата честота на болка при жените (естрогените играят важна роля при депресивните състояния) (189,190). Образните изследвания също демонстрират различия в отговора при хронична болезнена стимулация (191).

Дискусия

Въпреки, че болката е пример за неделимата природа на физическото и емоционално страдание, тя рядко се разглежда от психологическа гледна точка. Проучванията в тази насока, особено тези с образно проследяване на мозъчната функция, са в състояние да посочат ключовите за това изживяване лимбични и кортикални структури. Оформянето на порочни кръгове, където предизвиканото от болката влошаване на когнитивните, емоционални, поведенчески и проприоцептивни функции само по себе си я задълбочава, често е сериозна причина за еволюцията на маладаптивните поведенчески прояви в психични разстройства. Острата болка активира мезолимбичната система и предизвиква внезапна промяна в психическото състояние като стрес, страх и поведение на отбягване. За разлика от нея, хроничната болка води до прогресивно нарушение на психичните процеси с развитие на тежко дефицитно състояние (изчерпан допаминергичен ефект), повишена чувствителност (сенситизация) към болезнена стимулация и развитие на кросенситизация: депресия, тревожност, пристрастяване, като тези състояния затварят създалия се вече порочен кръг.

Заключение

В заключение би могло да се каже, че хроничната болка отключва каскада от промени в психичните процеси. Тези промени засягат перцепцията, вниманието, настроението, мотивацията, краткосрочната и дългосрочна памет и се дължат на патологично изменена мозъчна функция – ограничена или не в определени зони. Ето защо, по-доброто разгадаване на неврофизиологията, която стои в основата на възникващите при хронична болка психични промени би ни помогнало за лечението на самата болка. За успешното хармонизиране на тези патологично променени мозъчни функции са ни необходими още проучвания и информация за влиянието, което оказват различните лекарствени средства, поведенческата и физикална терапия.

Литература

1. *Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain. 2005;9:463–484.*
2. *Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000) Neurophysiol Clin. 2000;30:263–288.*
3. *Tracey I. Imaging pain. Br J Anaesth. 2008;101:32–39.*
4. *Linnman C, Beucke JC, Jensen KB, et al. Sex similarities and differences in pain-related periaqueductal gray connectivity. Pain. 2011*
5. *Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, et al. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? Brain Res Rev. 2010;65:14–27.*
6. *Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, et al. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia--insights gained through human functional imaging. Mol Pain. 2010;6:27.*
7. *Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. Nature reviews. Neuroscience. 2013;14:502–511.*
8. *Maleki N, Becerra L, Nutile L, et al. Migraine attacks the Basal Ganglia. Mol Pain. 2011;7:71.*
9. *Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? The Journal of clinical investigation. 2010;120:3788–3797.*
10. *Simons LE, Moulton EA, Linnman C, et al. The human amygdala and pain: Evidence from neuroimaging. Human brain mapping. 2012*
11. *Borsook D, Becerra L, Carlezon WA, Jr., et al. Reward-aversion circuitry in analgesia and pain: implications for psychiatric disorders. European journal of pain. 2007;11:7–20.*
12. *Elman I, Zubieta JK, Borsook D. The missing p in psychiatric training: why it is important to teach pain to psychiatrists. Arch Gen Psychiatry. 2011;68:12–20.*
13. *Perl ER. Ideas about pain, a historical view. Nat Rev Neurosci. 2007;8:71–80.*
14. *Bendelow GA, Williams SJ. Transcending the dualisms: towards a sociology of pain. Society of Health & Illness. 2008;17:139–165.*
15. *Moulton EA, Elman I, Pendse G, et al. Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2011;31:3795–3804.*
16. *Elman I, Borsook D, Volkow ND. Pain and suicidality: Insights from reward and addiction neuroscience. Prog Neurobiol. 2013*
17. *Goldberg RT, Pachas WN, Keith D. Relationship between traumatic events in childhood and chronic pain. Disabil Rehabil. 1999;21:23–30.*

18. Nicolson NA, Davis MC, Kruszewski D, et al. Childhood maltreatment and diurnal cortisol patterns in women with chronic pain. Psychosom Med. 2010;72:471–480.
19. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. Ann N Y Acad Sci. 1998;840:33–44.
20. McEwen BS. Allostasis, allostatic load, and the aging nervous system: role of excitatory amino acids and excitotoxicity. Neurochem Res. 2000a;25:1219–1231.
21. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol Psychiatry. 2000b;48:721–731.
22. Deacon RM. Burrowing in rodents: a sensitive method for detecting behavioral dysfunction. Nature protocols. 2006;1:118–121.
23. Andrews N, Legg E, Lisak D, et al. Spontaneous burrowing behaviour in the rat is reduced by peripheral nerve injury or inflammation associated pain. European journal of pain. 2011
24. Liedl A, O'Donnell M, Creamer M, et al. Support for the mutual maintenance of pain and post-traumatic stress disorder symptoms. Psychol Med. 2010;40:1215–1223.
25. Sharp TJ, Harvey AG. Chronic pain and posttraumatic stress disorder: mutual maintenance? Clin Psychol Rev. 2001;21:857–877.
26. McEwen BS. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(Suppl 2):17180–17185.
27. Berryman C, Stanton TR, Jane Bowering K, et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2013;154:1181–1196.
28. Wiech K, Tracey I. Pain, decisions, and actions: a motivational perspective. Front Neurosci. 2013;7:46.
29. Chalaye P, Goffaux P, Bourgault P, et al. Comparing pain modulation and autonomic responses in fibromyalgia and irritable bowel syndrome patients. Clin J Pain. 2012;28:519–526.
30. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends Neurosci. 2002;25:319–325.
31. van der Meer M, Kurth-Nelson Z, Redish AD. Information processing in decision-making systems. Neuroscientist. 2012;18:342–359.
32. Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. Psychol Bull. 1999;125:356–366.
33. Hart RP, Wade JB, Martelli MF. Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. Curr Pain Headache Rep. 2003;7:116–126.
34. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. Prog Neurobiol. 2011;93:385–404.
35. Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. Trends Cogn Sci. 2008;12:306–313.
36. Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science. 1997;277:968–971.
37. Jongsma ML, Postma SA, Souren P, et al. Neurodegenerative properties of chronic pain: cognitive decline in patients with chronic pancreatitis. PLoS One. 2011;6:e23363.
38. Kolb L, Lang C, Seifert F, et al. Cognitive correlates of "neglect-like syndrome" in patients with complex regional pain syndrome. Pain. 2012;153:1063–1073.
39. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. J Clin Psychiatry. 2008;69(Suppl 2):20–24.
40. Buffington AL, Hanlon CA, McKeown MJ. Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations. Pain. 2005;113:172–184.
41. Seminowicz DA, Davis KD. Interactions of pain intensity and cognitive load: the brain stays on task. Cereb Cortex. 2007;17:1412–1422.
42. Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, et al. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. Neuroimage. 2012;62:2222–2231.
43. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. Pain. 2012;153:1495–1503.
44. Loggia ML, Kim J, Gollub RL, et al. Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study. Pain. 2013;154:24–33.
45. Flor H, Diers M, Andoh J. The neural basis of phantom limb pain. Trends Cogn Sci. 2013;17:307–308.
46. Mercier C, Sirigu A. Training with virtual visual feedback to alleviate phantom limb pain. Neurorehabilitation and neural repair. 2009;23:587–594.
47. Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. Neurorehabilitation and neural repair. 2012;26:646–652.
48. Kerkhoff G. Spatial hemineglect in humans. Prog Neurobiol. 2001;63:1–27.
49. Galer BS, Butler S, Jensen MP. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1) J Pain Symptom Manage. 1995;10:385–391.
50. Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. J Pain Symptom Manage. 1999;18:213–217.
51. Moseley GL, Gallagher L, Gallace A. Neglect-like tactile dysfunction in chronic back pain. Neurology. 2012;79:327–332.
52. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci. 2002;3:655–666.
53. Frettloh J, Huppe M, Maier C. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. Pain. 2006;124:184–189.
54. Forderreuther S, Sailer U, Straube A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS) Pain. 2004;110:756–761.
55. Peltz E, Seifert F, Lanz S, et al. Impaired hand size estimation in CRPS. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2011;12:1095–1101.
56. Lewis JS, Kersten P, McCabe CS, et al. Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS) Pain. 2007;133:111–119.
57. Rizzo M. 'Balint's syndrome' and associated visuospatial disorders. Baillieres Clin Neurol. 1993;2:415–437.
58. Vallar G. Spatial hemineglect in humans. Trends Cogn Sci. 1998;2:87–97.
59. Cohen H, McCabe C, Harris N, et al. Clinical evidence of parietal cortex dysfunction and correlation with extent of allodynia in CRPS type 1. European journal of pain. 2012
60. Lebel A, Becerra L, Wallin D, et al. fMRI reveals distinct CNS processing during symptomatic and recovered complex regional pain syndrome in children. Brain. 2008;131:1854–1879.
61. Seckel E, Krause B, Ramachandran VS. Interpolation of illusory pain in the human somatosensory system. Perception. 2012;41:878–880.
62. Zaretskaya N, Anstis S, Bartels A. Parietal cortex mediates conscious perception of illusory gestalt. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2013;33:523–531.
63. Koch G, Oliveri M, Cheeran B, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. Brain. 2008;131:3147–3155.
64. Gainotti G, De Bonis C, Daniele A, et al. Contralateral and ipsilateral tactile extinction in patients with right and left focal brain damage. Int J Neurosci. 1989;45:81–89.
65. Karnath HO. Deficits of attention in acute and recovered visual hemi-neglect. Neuropsychologia. 1988;26:27–43.
66. Kucyi A, Moayedi M, Weissman-Fogel I, et al. Hemispheric asymmetry in white matter connectivity of the temporoparietal junction with the insula and prefrontal cortex. PLoS One. 2012;7:e35589.
67. Cavezian C, Michel C, Rossetti Y, et al. Visuospatial processing in schizophrenia: does it share common mechanisms with pseudoneglect? Laterality. 2011;16:433–461.
68. Ebersbach G, Trottenberg T, Hattig H, et al. Directional bias of initial visual exploration. A symptom of neglect in Parkinson's disease. Brain. 1996;119(Pt 1):79–87.
69. Dominguez-Borras J, Saj A, Armony JL, et al. Emotional processing and its impact on unilateral neglect and extinction. Neuropsychologia. 2012;50:1054–1071.
70. Grabowska A, Marchewka A, Seniow J, et al. Emotionally negative stimuli can overcome attentional deficits in patients with visuo-spatial hemineglect. Neuropsychologia. 2011;49:3327–3337.
71. Molenberghs P, Sale MV, Mattingley JB. Is there a critical lesion site for unilateral spatial neglect? A meta-analysis using activation likelihood estimation. Front Hum Neurosci. 2012;6:78.
72. Marshall RS. Rehabilitation approaches to hemineglect. Neurologist. 2009;15:185–192.
73. Piccardi L, Nico D, Bureca I, et al. Efficacy of visuo-spatial training in right-brain damaged patients with spatial hemineglect and attention disorders. Cortex. 2006;42:973–982.
74. Thimm M, Fink GR, Kust J, et al. Recovery from hemineglect: differential neurobiological effects of optokinetic stimulation and alertness training. Cortex. 2009;45:850–862.
75. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. Neurology. 2006;67:2129–2134.
76. Sapir A, Kaplan JB, He BJ, et al. Anatomical correlates of directional hypokinesia in patients with hemispatial neglect. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2007;27:4045–4051.
77. Craig AD. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosci. 2009;10:59–70.
78. Pollatos O, Fustos J, Critchley HD. On the generalised embodiment of pain: how interoceptive sensitivity modulates cutaneous pain perception. Pain. 2012;153:1680–1686.
79. De Peuter S, Van Diest I, Vansteenwegen D, et al. Understanding fear of pain in chronic pain: interoceptive fear conditioning as a novel approach. European journal of pain. 2011;15:889–894.
80. Ocanez KL, McHugh RK, Otto MW. A meta-analytic review of the association between anxiety sensitivity and pain. Depress Anxiety. 2010;27:760–767.
81. Craske MG, Wolitzky-Taylor KB, Labus J, et al. A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. Behaviour research and therapy. 2011;49:413–421.
82. Kabat-Zinn J. Foreward. In: Didonna F, editor. Clinical handbook of mindfulness. Springer; New York, NY: 2009. pp. xxv–xxxii.
83. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. J Behav Med. 1985;8:163–190.
84. Lutz A, McFarlin DR, Perlman DM, et al. Altered anterior insula activation during anticipation and experience of painful stimuli in expert meditators. Neuroimage. 2013;64:538–546.
85. Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, et al. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2011;31:5540–5548.
86. Kerr CE, Sacchet MD, Lazar SW, et al. Mindfulness starts with the body: somatosensory attention and top-down modulation of cortical alpha rhythms in mindfulness meditation. Front Hum Neurosci. 2013;7:12.
87. Cabanac M. Physiological role of pleasure. Science. 1971;173:1103–1107.
88. Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. Adv Psychosom Med. 2011;30:22–60.
89. Wise RA. Opiate reward: sites and substrates. Neuroscience and biobehavioral reviews. 1989;13:129–133.
90. Borsook D, Edwards R, Elman I, et al. Pain and Analgesia: The Value of Salience Circuits. Prog Neurobiol. 2013
91. Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. Neuron. 2002;36:229–240.
92. Wanigasekera V, Lee MC, Rogers R, et al. Baseline reward circuitry activity and trait reward responsiveness predict expression of opioid analgesia in healthy subjects. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109:17705–17710.
93. Leknes S, Berna C, Lee MC, et al. The importance of context: When relative relief renders pain pleasant. Pain. 2013;154:402–410.
94. Navratilova E, Xie JY, Okun A, et al. Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:20709–20713.
95. Becker S, Gandhi W, Schweinhardt P. Cerebral interactions of pain and reward and their relevance for chronic pain. Neurosci Lett. 2012;520:182–187.

96. Hammen C. Stress and depression. Annu Rev Clin Psychol. 2005;1:293–319.
97. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med. 2003;163:2433–2445.
98. DeVeaugh-Geiss AM, West SL, Miller WC, et al. The adverse effects of comorbid pain on depression outcomes in primary care patients: results from the ARTIST trial. Pain medicine. 2010;11:732–741.
99. Gilbert P. Evolution and depression: issues and implications. Psychol Med. 2006;36:287–297.
100. Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010;12:539–546.
101. Kim H, Chen L, Lim G, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. J Clin Invest. 2012;122:2940–2954.
102. Willner P, Scheel-Kruger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2012
103. Borsook D, Maleki N, Becerra L, et al. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. Neuron. 2012;73:219–234.
104. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. Ann N Y Acad Sci. 2004;1032:1–7.
105. Pincus T, Morley S. Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration. Psychol Bull. 2001;127:599–617.
106. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. Trends Cogn Sci. 2012;16:61–71.
107. Berna C, Leknes S, Holmes EA, et al. Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. Biol Psychiatry. 2010;67:1083–1090.
108. Klerman GL. Basic Books; New York: 1984. Interpersonal psychotherapy of depression.
109. Gross JJ. The emerging field of emotion regulation: An integrative review. Review of General Psychology. 1998;2:271–299.
110. Beck J, Beck A. Cognitive Behavior Therapy. 2nd ed Guilford Press; New York, NY, New York, NY: 2011.
111. Dimidjian S, Barrera M, Jr., Martell C, et al. The origins and current status of behavioral activation treatments for depression. Annu Rev Clin Psychol. 2011;7:1–38.
112. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, et al. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. J Clin Psychiatry. 2008;69:1675–1685. quiz 1839–1641.
113. Flor H. New developments in the understanding and management of persistent pain. Curr Opin Psychiatry. 2012;25:109–113.
114. Iwata BA. Negative reinforcement in applied behavior analysis: an emerging technology. J Appl Behav Anal. 1987;20:361–378.
115. Hoftun GB, Romundstad PR, Rygg M. Association of parental chronic pain with chronic pain in the adolescent and young adult: family linkage data from the HUNT Study. JAMA Pediatr. 2013;167:61–69.
116. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. Pain. 2012;153:1144–1147.
117. Ploghaus A, Tracey I, Clare S, et al. Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:9281–9286.
118. Schultz W, Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. Annu Rev Neurosci. 2000;23:473–500.
119. Gullone E. The development of normal fear: a century of research. Clin Psychol Rev. 2000;20:429–451.
120. Verbunt JA, Seelen HA, Vlaeyen JW, et al. Fear of injury and physical deconditioning in patients with chronic low back pain. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2003;84:1227–1232.
121. Johansen JP, Tarpley JW, LeDoux JE, et al. Neural substrates for expectation-modulated fear learning in the amygdala and periaqueductal gray. Nat Neurosci. 2010;13:979–986.
122. Schiller D, Delgado MR. Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. Trends Cogn Sci. 2010;14:268–276.
123. Hartley CA, Phelps EA. Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2010;35:136–146.
124. Buchel C, Morris J, Dolan RJ, et al. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. Neuron. 1998;20:947–957.
125. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, et al. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. Neuron. 1998;20:937–945.
126. Orsini CA, Maren S. Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2012;36:1773–1802.
127. Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2008;33:56–72.
128. de Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, et al. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. Pain. 2005;116:264–275.
129. Vlaeyen JW, de Jong J, Geilen M, et al. The treatment of fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: further evidence on the effectiveness of exposure in vivo. Clin. J. Pain. 2002a;18:251–261.
130. Vlaeyen JW, De Jong JR, Onghena P, et al. Can pain-related fear be reduced? The application of cognitive-behavioural exposure in vivo. Pain Res Manag. 2002b;7:144–153.
131. Goubert L, Crombez G, Danneels L. The reluctance to generalize corrective experiences in chronic low back pain patients: a questionnaire study of dysfunctional cognitions. Behaviour Research and Therapy. 2005;43:1055–1067.
132. Leeuw M, Houben RM, Severeijns R, et al. Pain-related fear in low back pain: a prospective study in the general population. Eur J Pain. 2007;11:256–266.
133. Smeets RJ, Wittink H, Hidding A, et al. Do patients with chronic low back pain have a lower level of aerobic fitness than healthy controls?: are pain, disability, fear of injury, working status, or level of leisure time activity associated with the difference in aerobic fitness level? Spine (Phila Pa 1976) 2006;31:90–97. discussion 98.
134. Vowles KE, McCracken LM, O'Brien JZ. Acceptance and values-based action in chronic pain: a three-year follow-up analysis of treatment effectiveness and process. Behaviour research and therapy. 2011;49:748–755.
135. Wicksell RK, Kemani M, Jensen K, et al. Acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial. European journal of pain. 2013;17:599–611.
136. Wicksell RK, Melin L, Lekander M, et al. Evaluating the effectiveness of exposure and acceptance strategies to improve functioning and quality of life in longstanding pediatric pain--a randomized controlled trial. Pain. 2009;141:248–257.
137. Gottfried JA, Dolan RJ. Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. Nat Neurosci. 2004;7:1144–1152.
138. Knight DC, Smith CN, Cheng DT, et al. Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. Cogn Affect Behav Neurosci. 2004;4:317–325.
139. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, et al. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. Neuron. 2004;43:897–905.
140. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. Nat Neurosci. 2001;4:437–441.
141. Millecamps M, Centeno MV, Berra HH, et al. D-cycloserine reduces neuropathic pain behavior through limbic NMDA-mediated circuitry. Pain. 2007;132:108–123.
142. Burgdorf J, Kroes RA, Weiss C, et al. Positive emotional learning is regulated in the medial prefrontal cortex by GluN2B-containing NMDA receptors. Neuroscience. 2011;192:515–523.
143. Wood PL, Mahmood SA, Moskal JR. Antinociceptive action of GLYX-13: an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist. Neuroreport. 2008;19:1059–1061.
144. Burgdorf J, Zhang XL, Nicholson KL, et al. GLYX-13, a NMDA receptor glycine-site functional partial agonist, induces antidepressant-like effects without ketamine-like side effects. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2013;38:729–742.
145. Paras ML, Murad MH, Chen LP, et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;302:550–561.
146. Saariaho TH, Saariaho AS, Karila IA, et al. Early maladaptive schemas in Finnish adult chronic pain patients and a control sample. Scand J Psychol. 2011;52:146–153.
147. Symes L, McFarlane J, Nava A, et al. The association of pain severity and pain interference levels with abuse experiences and mental health symptoms among 300 mothers: baseline data analysis for a 7-year prospective study. Issues Ment Health Nurs. 2013;34:2–16.
148. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, et al. Childhood maltreatment and migraine (part I). Prevalence and adult revictimization: a multicenter headache clinic survey. Headache. 2010;50:20–31.
149. Hart-Johnson, Green CR. The impact of sexual or physical abuse history on pain-related outcomes among blacks and whites with chronic pain: gender influence. Pain medicine. 2012;13:229–242.
150. Walling MK, Reiter RC, O'Hara MW, et al. Abuse history and chronic pain in women: I. Prevalences of sexual abuse and physical abuse. Obstet Gynecol. 1994;84:193–199.
151. Eisenberger NI. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. Nat Rev Neurosci. 2012;13:421–434.
152. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. Science. 2003;302:290–292.
153. Onoda K, Okamoto Y, Nakashima K, et al. Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. Soc Neurosci. 2009;4:443–454.
154. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. Trends Cogn Sci. 2004;8:294–300.
155. Macdonald G, Leary MR. Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. Psychol Bull. 2005;131:202–223.
156. Kashikar-Zuck S, Lynch AM, Graham TB, et al. Social functioning and peer relationships of adolescents with juvenile fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 2007;57:474–480.
157. Smith AA. Intimacy and family relationships of women with chronic pain. Pain Manag Nurs. 2003;4:134–142.
158. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. Clin J Pain. 2001;17:52–64.
159. Edwards RR, Bingham CO, 3rd, Bathon J, et al. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2006;55:325–332.
160. Page MG, Stinson J, Campbell F, et al. Pain-related psychological correlates of pediatric acute post-surgical pain. J Pain Res. 2012;5:547–558.
161. Sullivan M, Tanzer M, Reardon G, et al. The role of presurgical expectancies in predicting pain and function one year following total knee arthroplasty. Pain. 2011;152:2287–2293.
162. Hirsh AT, Kupper AE, Carter GT, et al. Psychosocial factors and adjustment to pain in individuals with postpolio syndrome. Am J Phys Med Rehabil. 2010;89:213–224.
163. Osborne TL, Jensen MP, Ehde DM, et al. Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. Pain. 2007;127:52–62.
164. Turner JA, Jensen MP, Warms CA, et al. Catastrophizing is associated with pain intensity, psychological distress, and pain-related disability among individuals with chronic pain after spinal cord injury. Pain. 2002;98:127–134.
165. Lee EJ, Wu MY, Lee GK, et al. Catastrophizing as a cognitive vulnerability factor related to depression in workers' compensation patients with chronic musculoskeletal pain. J Clin Psychol Med Settings. 2008;15:182–192.
166. Simons LE, Kaczynski KJ. The Fear Avoidance model of chronic pain: examination for pediatric application. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2012;13:827–835.
167. Severeijns R, Vlaeyen JW, van den Hout MA, et al. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. Clin J Pain. 2001;17:165–172.

168. Campbell CM, Edwards RR. Mind-body interactions in pain: the neurophysiology of anxious and catastrophic pain-related thoughts. Transl Res. 2009;153:97–101.

169. Gale CR, Deary IJ, Cooper C, et al. Intelligence in childhood and chronic widespread pain in middle age: the National Child Development Survey. Pain. 2012;153:2339–2344.

170. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. Spine (Phila Pa 1976) 2012;37:E668–677.

171. Rodarte RR, Asmus CI, Camara VD, et al. Epidemiological assessment of the socioeconomic status as a factor associated with the occurrence of musculoskeletal disorders. Acta Reumatol Port. 2012;37:233.

172. Zarei S, Bigizadeh S, Pourahmadi M, et al. Chronic Pain and Its Determinants: A Population-based Study in Southern Iran. Korean J Pain. 2012;25:245–253.

173. Lucas LR, Celen Z, Tamashiro KL, et al. Repeated exposure to social stress has long-term effects on indirect markers of dopaminergic activity in brain regions associated with motivated behavior. Neuroscience. 2004;124:449–457.

174. Morgan D, Grant KA, Gage HD, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. Nat Neurosci. 2002;5:169–174.

175. Jarcho JM, Mayer EA, Jiang ZK, et al. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. Pain. 2012;153:744–754.

176. Bjornsdottir S, Jonsson S, Valdimarsdottir U. Functional limitations and physical symptoms of individuals with chronic pain. Scand J Rheumatol. 2013;42:59–70.

177. Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. Curr Rev Pain. 2000;4:24–30.

178. Keogh E, Eccleston C. Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. Pain. 2006;123:275–284.

179. Kuba T, Quinones-Jenab V. The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. Brain Res Bull. 2005;66:179–188.

180. Martinez-Jauand M, Sitges C, Femenia J, et al. Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. Clin Rheumatol. 2013

181. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al. mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2002;22:5100–5107.

182. Euvrard C, Oberlander C, Boissier JR. Antidopaminergic effect of estrogens at the striatal level. J Pharmacol Exp Ther. 1980;214:179–185.

183. McEwen BS. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. J Appl Physiol. 2001;91:2785–2801.

184. Robinson ME, Dannecker EA, George SZ, et al. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2005;6:463–470.

185. Thibodeau MA, Welch PG, Katz J, et al. Pain-related anxiety influences pain perception differently in men and women: A quantitative sensory test across thermal pain modalities. Pain. 2013;154:419–426.

186. Fillingim RB. Complex associations among sex, anxiety and pain. Pain. 2013;154:332–333.

187. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? Pain. 2012;153:619–635.

188. Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J, et al. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. Pain. 2011;152:2065–2073.

189. Fernandez-Guasti A, Fiedler JL, Herrera L, et al. Sex, stress, and mood disorders: at the intersection of adrenal and gonadal hormones. Horm Metab Res. 2012;44:607–618.

190. Ryan J, Ancelin ML. Polymorphisms of estrogen receptors and risk of depression: therapeutic implications. Drugs. 2012;72:1725–1738.

191. Maleki N, Linnman C, Brawn J, et al. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. Brain. 2012;135:2546–2559.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Веселин Гаврилов, дм
Отделение по анестезиология и интензивно лечение
Сити Клиник ,Онкологичен център - София
бул. „Цариградско шосе“ 66А
тел. 0887778313
E-mail: veselin.gavrilov@gmail.com

МЕТАБОЛИТНИ ПРОМЕНИ ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЕПСИС ЧАСТ 1. ИМУНЕН И НЕВРОЕНДОКРИНЕН ОТГОВОР ПРИ СЕПСИС

Проданов А.[1], **Казаков Д.**[1], **Гаврилов В.**[2]
[1] *Катедра по Анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински факултет, Медицински университет- Пловдив*
[2] *Сити Клиник Онкологичен център- София, Отделение по Анестезиология и реанимация*

METABOLIC CHANGES IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS PART 1. IMMUNE AND NEUROENDOCRINE RESPONSE TO SEPSIS

Prodanov A.[1], *Kazakov D.*[1], *Gavrilov V.*[2]
[1] *Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care Medicine, Medical Faculty, Medical University- Plovdiv*
[2]*City Clinic Oncology Centre- Sofia, Dept of Anesthesiology and Intensive Care*

Резюме:

Сепсисът и свързаната с него многорганна недостатъчност предизвикват състояние на тежък физиологичен стрес, свързан със значими имунни, невроендокринни и метаболитни нарушения. Метаболитният отговор при сепсис предизвиква дълбоки промени в енергийния и субстратния метаболизъм, които оставени без контрол водят до септична малнутриция, удължен болничен престой и по-висока смъртност. Настоящият обзор разглежда ключовите невроендокринни и метаболитни промени при сепсис, техните медиатори и последици, където те са известни, както и значението им при изработването и прилагането на съвременни стратегии за лечение на тези пациенти.

Abstract:

Sepsis and multiple organ failure constitute severe physiological stress, associated with significant immune, neuroendocrine and metabolic disturbances. Metabolic response to sepsis results in profound changes in energy and substrate metabolism which if lead without control can cause septic malnutrition, prolonged hospital stay and higher mortality. This review presents some of the key neuroendocrine and metabolic disturbances in sepsis, highlighting their mediators and sequelae where they are known as well as their importance as the basis for development and application of current strategies for supportive care of septic patients

Въведение

Сепсисът и свързаната с него многоорганна недостатъчност са водеща причина за смърт сред критично болните пациенти. Въпреки значителния напредък в интензивното лечение през последните години, смъртността от това състояние остава неприемливо висока като се наблюдава трайна тенденция за нарастване на честотата му.[4] Ключова роля в патогенезата на сепсисът играе развитието на системен възпалителен отговор, в който участват сложни и комплексни имунни и невроендокринни механизми.[1,2,3] Отговорът на организма при сепсис засяга всички тъкани и органи в тялото като наред с характерните нарушения в сърдечно-съдовата и дихателната системи, във функцията на ендотелните клетки, хемостазата и пр., той предизвиква и редица метаболитни промени. Те наподобяват тези при тежки травми, изгаряния и други състояния на остър стрес, но за разлика от тях са много по-сложни, по-вариабилни и по-трудни за контрол.[1,2,5,6] Метаболитният отговор при сепсис се характеризира с изразени нарушения в енергийния и субстратния метаболизъм, крайният резултат от които е развитието на септична малнутриция, свързана с удължен болничен престой, по-висока смъртност и по-висока цена на диагностично-лечебния процес.[7] В този смисъл познаването на имунните, невроендокринните и метаболитни промени при сепсис е необходима основа за разработването и прилагането на съвременни стратегии за подобряване на крайния изход при тази категория пациенти.[8]

Имунен отговор при сепсис

Развитието на септичното състояние стартира с инвазия на патогенни или условно патогенни микроорганизми в макроорганизма и индуциране на имунен отговор срещу тях. След като преодолеят защитните механизми и проникнат в макроорганизма, патогенните агенти започват бързо да се мултиплицират и могат да предизвикат редица патологични ефекти, включително и смърт. За щастие имунната система на макроорганизма притежава огромен капацитет да разпознава различните патогенните агенти, да ги имобилизира, да създава „враждебна“ среда за тях и да спомага за тяхното разрушаване.[9,10,11]

Имунният отговор на организма при сепсис включва два основни компонента: вроден и специфичен имунитет. Първият компонент представлява стереотипен отговор на имунната система, който се развива при всяка среща с чужди антигенни структури. Той е бърз, неспецифичен и е свързан с развитие на възпаление. Вторият компонент на имунния отговор е специфичният имунитет. Той се характеризира с наличие на памет за предшестваща среща с даден патоген и индуциране на много силен отговор при всеки следващ контакт. Специфичният имунен отговор от своя страна се подразделя на клетъчно-медииран и хуморален. Първият се реализира с участието на Т-лимфоцитите, които произхождат от костния мозък и претърпяват допълнително развитие в тимуса. Вторият включва В-лимфоцитите, които също водят началото си от костния мозък и в отговор на антигенна стимулация се трансформират в плазматични клетки, способни да продуцират специфични антитела срещу даден антиген.[9] Активността на В-лимфоцитите освен това се повлиява и от Т-хелперните клетки, които заедно с макрофагите секретират протеини, наречени цитокини. Те играят ключова роля в развитието на имунния отговор като дирижират функцията на всички имунокомпетентни клетки. От тях най-голямо значение имат интерлевкините, туморнекротизиращите фактори и интерфероните. Когато се продуцират в точното време и в точните количества, цитокините са от основно значение за нормалното функциониране на имунната система. При пациенти със сепсис обаче те се продуцират в ексцесивни количества и са важен фактор за повишената смъртност. Цитокините въздействат по автокринен, паракринен и ендокринен начин, като осъществяват три типа ефекти в организма:[1,9,12,13]

- Те са важни активатори на имунокомпетентните клетки и стимулират продукцията на други цитокини с имуномодулиращо действие (IL2, IL3, IL8, IL10, IL4). По този начин те повлияват редица процеси в имунната система (клетъчна пролиферация и диференциация, хемотаксис, превключване на синтеза на различни класове антитела и др.) и изпълняват важна роля в контрола и балансирането на имунния отговор.
- Освен директните ефекти върху имунните клетки, цитокините IL1, IL6 и TNF улесняват деструкцията на патогенните агенти като стимулират продукцията на оксидантни

молекули и повишават телесната температура. Това са т.нар. проинфламаторни цитокини, чиито основни отличителни характеристики са представени на табл.1.

- Проинфламаторните цитокини(IL1, IL6 и TNF) притежават и уникалната способност да предизвикват многообразни метаболитни ефекти в макроорганизма- повишена загуба на мускулен протеин и мазнини, повишена глюкозна продукция, микронутриентно преразпределение и повишена продукция на свободни радикали.

Табл.1 Основни проинфламаторни цитокини и техните ефекти при травма и сепсис

Цитокин	Клетки източници	Прицелни клетки	Ефекти
IL-1 α,β	Моноцити, макрофаги, астроцити, епителни клетки, ендотел, фибробласти, дендритни клетки	Тимоцити, неутрофили, Т и В клетки, скелетни мускули, хепатоцити, остеобласи	Имунорегулация, възпаление, треска, анорексия, синтез на острофазови протеини, мускулна протеолиза, костна резорбция, повишена глюконеогенеза и липолиза
IL-6	Макрофаги, Т-клетки, фибробласти и някои В клетки	Т и В лимфоцити, тимоцити, хепатоцити	Синтез на острофазови протеини, диференциация на имунни клетки
TNF- α	Макрофаги, мастоцити, лимфоцити, адипоцити	Фибробласти, ендотел, скелетни мускули, хепатоцити, остеобласти	Като IL1

Под влияние на освободените проинфламаторни цитокини и други ефекторни молекули в огнището на инфекция се развива локална възпалителна реакция. При добре балансиран имунен отговор тя води до деструкция на патогенния агент и ограничаване на разпространението на инфекцията в организма. При инфекция с много вирулентен патоген и/или неадекватен имунен отговор възпалителната реакция не остава ограничена в мястото на инфекциозния фокус, а придобива генерализиран характер. Развива се синдром на системен възпалителен отговор (SIRS).

Развитието на системен възпалителен отговор при пациенти със сепсис е свързано с повишена и неконтролируема продукция на проифламаторни цитокини, при което се развива мощен, целенасочен и фокусиран отговор срещу патогенния агент, крайната цел на който е възстановяване на нормалната структура и функция на засегнатите тъкани. Често пъти обаче той предизвиква редица нежелани ефекти върху макроорганизма, които са свързани с развитие на синдром на многоорганна недостатъчност, обуславяща високата заболеваемост и смъртност при тези пациенти.

Фигура 1. Ефекти на проинфламаторните цитокини при инфекция, травма и възпалителни заболявания

Имунният отговор при сепсис се осъществява на висока за макроорганизма метаболитна цена. Повишената продукция на проинфламаторни цитокини е свързана директно и индиректно с изявата на много от симптомите и признаците на инфекция, а именно- треска, загуба на апетит, редукция на телесно тегло, негативен азотен и електролитен баланс и летаргия.[8,9] (фиг.1) Индиректните ефекти на цитокините са медиирани посредством ефекти върху адреналните жлези и ендокринния панкреас и водят до повишена продукция на катаболни хормони (катехоламини, глюкокортикоиди и глюкагон) и развитие на инсулинова резистентност. Настъпват фундаментални промени в биохимията на инфектирания индивид, които имат за цел да осигурят адекватно количество нутриенти от собственото тяло за нормалното функциониране на имунната система, а именно:[1,9,11,12]

- Развива се усилен катаболизъм на мускулните протеини. Така се осигуряват достатъчно количество аминокиселини за синтез на белтъци и нови клетки, участващи в имунния отговор. Част от аминокиселините се трансформират в глюкоза, която е предпочитаният енергиен източник за имунокомпетентните клетки. Тези промени се характеризират с повишаване на уринната урейна екскреция, която при тежки форми на сепсис може да достигне до 30 г азот дневно.
- Засилва се катаболизма в мастните депа, като освободените маастни киселини се използват за задоволяване на повишените енергийните нужди на макроорганизма (енергийните нужди при покой се увеличават с 13 % за всеки 1□С повишаване на телесната температура)
- Повишаването на телесната температура спомага за създаването на неблагоприятна среда за патогенния агент. Промените в телесната температура са медиирани от въздействието на проинфламаторните цитокини върху специализирани неврони в хипоталамуса.
- Взаимодействията на цитокините с хипоталамуса допринасят и за загуба на апетит при тази категория пациенти.
- Настъпват значими промени в плазмената концентрация на катиони като желязо, мед и цинк. Промените в концентрациите на желязо и цинк често се интерпретират погрешно като прояви на минерален дефицит, но най-вероятно те са резултат от преразпределение на тези елементи в организма в опит да се ограничи достъпа на нутриенти до микроорганизмите или да се стимулират някои от защитните механизми на системния възпалителен отговор. Дефицитът на микронутриенти може да се задълбочи от отговора на организма към инфекцията поради повишената загуба на много от тях с урината. Възникналият по този начин дефицит на желязо, мед и цинк може да има неблагоприятни ефекти върху цялостната имунна функция и раневата репарация.
- Цитокините стимулират продукцията на потентни оксидативни молекули (водороден пероксид, азотен оксид, хидроксилни радикали, хипохлориста киселина и супероксиден анион), които увреждат клетъчния интегритет на инфектирания индивид.
- Настъпва засилена синтеза на острофазови протеини в черния дроб. Това са специализирани белтъчни молекули, които фокусират ефекторните механизми на имунната система върху патогенния агент и спомагат за защита на здравите тъкани от колатерална увреда. Черният дроб насочва своята активност към синтез на острофазови протеини и редуцира значително продукцията на своя основен продукт- албумина, а така също и на редица други секреторни протеини като преалбумин, ретинол свързващ протеин и трансферин- т.нар. негативни реактанти на острата фаза.
- Серумната концентрация на албумин се понижава и в резултат на преразпределение. Тя се използва като индекс за оценка на нутритивния статус на пациента, поради което понижението й в хода на инфекция и възпаление често пъти се интерпретира погрешно като показател за белтъчен дефицит.

Това затруднява оценката на нутритивния статус на пациента. На практика от клинична гледна точка ниският серумен албумин при пациенти със сепсис отразява развитието или наличието на системен възпалителен отговор.

Много от тези метаболитни промени имат адаптивен характер и са насочени към създаване на неблагоприятни условия за патогенния агент. Неадекватното им пролонгиране във времето обаче е свързано с изявата на много увреждащи ефекти върху нутритивния статус на пациента.[9,13]

Взаимоотношенията между храненето и имунната система са двустранни. От една страна ефектите на имунната система упражняват неблагоприятно влияние върху нутритивния статус, а от друга страна промените в хранителния прием модулират интензитета на различни имунни функции. Експериментални проучвания и клинични наблюдения показват, че много аспекти на имунния отговор могат да бъдат модулирани чрез промяна в приема на протеини, специфични аминокиселини, липиди и микронутриенти.[8,9,10,11]

Антиоксидантни системи при сепсис

Развитието на системен възпалителен отговор е свързано и с повишена продукция на свободни кислородни радикали и нарастване на оксидативния риск. Това определя значението на антиоксидантните системи, които не винаги са в състояние напълно да предпазят организма от оксидативен стрес. Освен това при сепсис често се наблюдава редукция на някои от техните компоненти, като например глутатион, витамин С и др.[14,15] Това поставя изискването за включване на антиоксиданти в режимите за хранително подпомагане при сепсис. Пример за това е добавянето на антиоксиданта витамин Е към разтворите за тотално парентерално хранене, съдържащи мастни емулсии, богати на полиненаситени мастни киселини, които са много чувствителни към пероксидация в условия на оксидативен стрес.[9] От друга страна опитите за корекция на железния дефицит при такива пациенти биха могли да повишат значително оксидативния стрес. По време на възпаление концентрацията на свободните железни йони се поддържа в ниски стойности в тъканите посредством секвестрация от свързващите протеини. Това е защитен феномен тъй като този йон катализира продукцията на свободни радикали. По този начин доставката на желязо на пациенти със системен възпалителен отговор често пъти може да бъде опасна.[16,17,18]

Влияние на фенотипа върху цитокинния отговор

Проучвания върху здрави идивиди и пациенти със сепсис показват, че интензитета на цитокин медиирания възпалителен отговор към инфекция варира значително между отделните индивиди. Основните фактори, които оказват влияние върху тези вариации са затлъстяването, възрастта, пола и генотипа.

Установено е, че затлъстяването е свързано с редица състояния и заболявания, при които възпалителните процеси играят определяща роля и са свързани с висока заболеваемост и смъртност. Основната причина за това се крие в способността на адипоцитите да секретират цитокини (адипокини) в отговор на лептин.[19,20]

Напредналата възраст се свързва с по-голяма честота на хронично възпаление. Проучвания върху големи популации хора са показали стабилно повишаване на нивата на маркерите на възпалението (напр. плазмен С-реактивен протеин) с всяка декада от живота.[21] Това играе важна роля в понижаванието на имунната фунция и загубата на протеинен тъканен резерв при стареене.

Съществуват доказателства сочещи, че мъжете са в състояние да продуцират по-агресивен възпалителен отговор при инфекция и остър стрес от жените и че заболеваемостта и смъртността от сепсис е по-висока сред мъжкия пол.[22]

Невроендокринен отговор при сепсис

Отговорът на организма при сепсис оказва голямо влияние върху нутритивния статус и е свързан със значими промени в субстратния метаболизъм. Тези метаболитни промени са медиирани от невроендокринния и цитокинния отговор, които се развиват в хода на системния възпалителен процес.[1,7,23,24,25] Ендокринната система играе ключова роля в инициацията и поддържането на метаболитните промени при сепсис. Нещо повече, тази връзка е реципрочна тъй като метаболитните промени при сепсис от своя страна сериозно повлияват ендокринната функция. Основният парадоск на метаболитния отговор към уреда, описан от John Hunter още през 18 век е, че от една страна той е абсолютно нужен за оцеляването на организма, но от друга страна може да застраши преживяването ако придобие екстремни размери и доведе до тежък катаболизъм с ексцесивна загуба на мускулна маса и нутритивен дефицит. Познаването на метаболитния отговор при сепсис и механизмите, които го медиират е необходимо при разработването на стратегии за контрол върху неговите негативни ефекти. [26,27]

През 30-те години на XX век Sir David Cuthbertson описва метаболитния отговор на организма при увреда и остър стрес като разграничава следните фази в неговото развитие: ebb фаза и flow фаза.[1,24] Ebb фазата започва непосредствено след увредата и обикновено продължава от 12 до 24 часа. Тя може да има и по-голяма продължителност в зависимост от тежестта на увредата и адекватността на проведената ресусцитация. Тази фаза се отъждествява с пролонгиран или нелекуван шок, поради което се означава още като шокова фаза. Характеризира се с общо намалена метаболитна активност, намален енергиен разход, понижена кислородна консумация, намален ефективен циркулаторен обем, и тъканна хипоперфузия. Установяват се клинико-лабораторни данни за активиране на симпатиковата нервна система и хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. Ebb фазата се характеризира с типични промени в метаболизма на макронутриентите- хипергликемия за сметка на гликогенните депа в организма на фона на понижени плазмени инсулинови нива, повишени стойности на лактата и на свободните мастни киселини и високи стойности на контраинсуларните хормони- кортизол, катехоламини и глюкагон. Основна цел на терапевтичните усилия в тази фаза е възстановяването и поддържането на ефективна тъканна перфузия и предотвратяване на исхемичната клетъчна увреда.[24,28,29]

Flow фазата настъпва след възстановяване на тъканната и органната перфузия. Тя от своя страна се подразделя на ранна (катаболна) и късна (анаболна) фаза. Ранната (катаболна) flow фаза се характеризира с повишена метаболитна активност, повишена кислородна консумация, генерализиран хиперметаболизъм, отрицателен азотен баланс, хипергликемия и увеличена топлинна продукция. Наблюдават се усилен белтъчен и мастен катаболизъм, повишена глюкозна продукция, имунна стимулация и повишен синтез на острофазови протеини. Тази фаза се характеризира с повишени минутен сърдечен обем, минутна вентилация, кислородна доставка и кислородна консумация. Катаболната flow фаза продължава въпреки корекцията на обемния дефицит, контрола върху източника на инфекция и възстановяването на адекватния кислороден транспорт. Нейната продължителност е от дни до седмици и зависи от тежестта и продължителността на увредата, преморбидния нутритивен статус на пациента, придружаващите заболявания и адекватността на проведените терапевтични мероприятия. Късната flow фаза се характеризира с доминиране на парасимпатиковия тонус, което води до снижаване на метаболитната скорост и превключване към анаболен метаболитен модел. Тя е свързана с бавно и прогресивно реакумулиране на протеин и масти и продължава значително по-дълго в сравнение с катаболната фаза.[24,28,29]

Метаболитният отговор при сепсис се тригерира от множество стимули, включващи промени в артериалното и венозното налягане, в обема и осмоларитета на екстрацелуларната течност, в pH, в артериално кислородно съдържание, както и от различни медиатори на инфекциозния отговор или тъканната увреда. Тези стимули достигат до хипоталамуса и повлияват

директно или индиректно различни негови автономни центрове. Така например развитието на шок и тъканна хипоперфузия упражнява ефекти посредством пресорни и обемни рецептори, докато циркулиращите цитокини имат директни ефекти върху хипоталамичните неврони. В действителност отговорът на организма при сепсис е физиологичен отговор на увреда, който може да придобие патологичен характер в зависимост от интензитета и продължителноста на увредата.[28] Основната цел на този отговор е да се възстанови хомеостазата в организма. Междинните цели са осигуряване на адекватен обем на екстрацелуларната течност, поддържане на адекватна тъканна перфузия, доставка на нутриенти и елиминиране на крайни продукти от обмяната, дебридман на некротичните тъкани и подпомагане репарацията на засегнатите тъкани. Магнитуда на метаболитния отговор и адекватността на началните терапевтични мероприятия са решаващи фактори, които повлияват съществено изхода от състоянието.[28]

Посочените стимули провокират алфа- и бета-адренергична рефлексна активност и водят до повишено освобождаване на катехоламини от адреналната медула. Освободените от симпатикусовата нервна система невротрансмитери повлияват функцията на имунната система.[23,30]

Освен активиране на симпатиковата нервна система, тези аферентни стимули провокират освобождаване на кортикотропин релийзинг хормон от хипоталамуса. Той стимулира продукцията и освобождаването на адренокортикотропен хормон (АКТХ) от аденохипофизата, който на свой ред стимулира секрецията на глюкокортикостероиди и в по-малка степен на алдостерон от набъбречната кора.[28,31,32] Секрецията на алдостерон се контролира в по-голяма степен от активираната ренин-ангиотензин-алдостеронова система във връзка с кардиоваскуларните промени при сепсис.[28,33] Възникналият в резултат на това хиперкортизолизъм стимулира глюконеогенезата, инхибира анаболните процеси, повишава ефективния циркулаторен обем, потенцира вазопресорните и инотропни ефекти на катехоламините и потиска увреждащите ефекти от страна на имунната система. По тази причина хиперкортизолизмът може да се разглежда като адаптивна проява на организма в опит да потисне собствения си инфламаторен отговор и така да се защити от увреда.[1,28,34,35]

При персистиране на критичното състояние се установяват ниски нива на АКТХ на фона на високи нива на кортизол. Това дава основание да се предположи, че адреналната стероидогенеза се контролира и от алтернативни механизми, като важна роля в това отношение играят ендотелините, натриуретичните пептиди и субстанция Р. АКТХ-независимата кортизолна продукция е понижена при някои пациенти, като екзогенният внос на АКТХ би могъл до доведе до нейното стимулиране. Върху този факт е залегнала концепцията за релативната адренална недостатъчност при сепсис, с която се обяснява благоприятното повлияване от екзогенниия внос на кортизол на пациенти с рефрактерен на вазопресори и инотропни средства септичен шок.[35]

Още в първите часове от развитието на сепсис се повишават и плазмените нива на растежния хормон. Този феномен е опосредстван от повишено освобождаване на соматотропин релийзинг хормон от хипоталамуса.[23,27,31] Соматотропният хормон осъществява своите ефекти посредством директно действие и вторично освобождаване на инсулиноподобни растежни фактори (соматомедини). Той упражнява едновременно анаболни и катаболни ефекти в различните тъканни компартименти. Соматотропният хормон повишава белтъчния синтез, стимулира гликогенолизата, повишава плазмените глюкозни нива, засилва липолизата и консумацията на мастни киселини, а също така упражнява и имуностимулиращо действие. Чувствителността към растежния хормон е различна за различните тъкани, което вероятно играе роля в регулацията на протеинния метаболизъм на органно и организмово ниво.[23,36] Инсулиноподобните растежни фактори 1 и 2(IGF-1, IGF-2), които от части опосредстват ефектите на соматотропния хормон, се синтезират и освобождават от черния дроб, но също така се продуцират и локално в различни тъкани. Те имат подобно на инсулина действие и упражняват протеинни анаболни ефекти. При пациенти със сепсис тяхната продукция в черния дроб се понижава и ефектите им върху протеинната синтеза са редуцирани. Счита се, че това се дължи на действието на проинфламаторните цитокини TNF, IL-1, IL-6.[28,29,34] Развитието на такава релативна недостатъчност и придобита периферна резистентност към растежен хормон при сепсис е една от причините за негативния азотен баланс и прогресивна загуба на протеинния тъканен резерв при тези пациенти. При протрахиране на системния възпалителен отговор и развитите на хронично критично състояние настъпва редукция в производството и освобождаването на растежен хормон за разлика от острата фаза. Едно от обясненията за това е въвличането на хипофизната жлеза в синдрома на многоорганна недостатъчност и намаляване на нейния потенциал за синтез и секреция на този хормон.[28,34]

Промените във функцията на щитовидната жлеза имат двуфазов характер при сепсис. В първите няколко часа се наблюдават ниски нива на свободен трийодтиронин (FT3), на фона на повишени нива на тироидстимулиращ хормон (TSH), свободен тироксин (FT4) и обратен Т3 (rT3). Тези промени са резултат на пониженото периферно превръщане на Т4 в Т3 и на намаленото разграждане на rT3. TNF-α, IL-1, IL-6 са най-вероятните медиатори на този отговор. Установено е, че те предизвикват подобни промени в различни експериментални модели на сепсис.[8,23,28,37] При пациенти със сепсис може да се наблюдават ниски нива на тироксин, което се дължи на понижените плазмени нива на свързващите протеини, както и на промени в нивата на трийодтиронина. Интересен факт е че цитокинният антагонизъм не предотвратява развитието на този класически „low T3“ синдром при човешки модели на заболяването. Повишеното разграждане на тироксин свързващ глобулин и намаленото свързване на тиреоидните хормони с транспортните протеини опосредствано от билирубина и свободните мастни киселини също допринася за ниските нива на Т3 в тъканите. Установено е, че степента на понижаване на Т3 е пряко свързано с тежестта на състоянието. Теологично може да се предположи, че острите промени в тиреоидната невроендокринна ос при сепсис отразяват стремежа на организма да ограничи енергийния си разход, както това се случва повреме на гладуване.[28,34] Промените, наблюдавани в самото начало на септичното състояние се последват от нормализиране на TSH и Т4 и от персистиране на субнормални нива на Т3. При персистиране на септичното състояние настъпват допълнителни промени в тиреоидната ос. Както FT4, така и FT3и TSH се понижават до субнормални нива. Тези промени са резултат от намаленото освобождаване на тиреотропинрелийзинг хормон от хипоталамуса. Ендогенното освобождаване на допамин и персистиращият хиперкортизолизъм вероятно допринасят за възникването на този феномен. Това обяснява защо екзогенния внос на допамин и глюкокортикоиди провокира или агравира хипотиреоидизъм при критично болни пациенти.[28,38] Пренастройването на тиреоидната невроендокринна ос е съпроводено и от промени в периферния метаболизъм на тиреоидните хормони, включващи down регулация на чернодробната тип 1 дейодиназа и up регулация на дейодиназа 3.[28,29]

Пролактинът е сред първите хормони, за които е установено, че повишават плазмените си концентрации при сепсис и изобщо при състояния на остър стрес.[28,34] Това повишаване вероятно е медиирано от окситоцина, допамина, вазоактивния интестинален пептид, а така също и от цитокините. Промените в пролактиновата секреция в отговор на сепсис могат да бъдат свързани с нарушения в имунната функция. В експериментални модели на мишки е установено че хиперпролактинемията е свързана с нарушена лимфоцитна функция, потисната лим-

фокин-зависима активация на макрофагите и повишена смъртност от опортюнистични инфекции.[28,39,40] С протрахиране на възпалителния отговор нивата на пролактина в кръвта се понижават.

Сепсисът е свързан с развитие на биохимичен хипогонадизъм.[23,27] Още в първите часове от началото на състоянието се установява намалена продукция на тестостерон, докато тази на лутеинизиращия хормон е висока. Това е индикативно за свръхостра супресия на функцията на Лайдиговите клетки. Механизмите на тази супресия не са напълно изяснени, но като отговорни за това се сочат проинфламаторните цитокини- IL1, IL-2.[38] Промените в продукцията на полови хормони при мъже могат да бъдат релевантен показател за катаболно състояние при сепсис, когато нивата на тестостерона са ниски. Счита се, че значението на този феномен е свързано с опит да се изключи анаболната андрогенна секреция в условияна остър стрес с цел да се съхрани енергия и метаболитни субстрати за виталните функции.[23,28,34,38] С протрахиране на състоянието нивата на тестостерона значително се понижават вероятно поради повишеното ендогенно освобождаване на допамин, естрогени и опиоиди.

При пациенти с тежък сепсис и септичен шок се наблюдава алфа-адренергична супресия на инсулиновата секреция и ниски плазмени инсулинови нива. С развитието на flow фазата инсулиновите нива се повишават и се развива инсулинова резистентност. Секрецията на глюкагон се повишава.[23,28,41,42]

Описаният невроендокринен отговор при увреда и стрес позволява да се разберат метаболитните промени които настъпват при пациенти със сепсис. В проучвания върху здрави доброволци е установено, че инфузията на трите катаболни хормона (кортизол, адреанлин и глюкагон) предизвиква подобен отговор, характеризиращ се с катаболизъм на скелетните мускули, понижени нива на свободен глутамин, повишени нива на разклоненоверижни и ароматни аминокиселини и кореспондиращи промени в липолизата и глюкозния метаболизъм. Описаните промени обаче не са проявени в такава степен, както при сепсис, тежка травма или други състояния на остър стрес, вероятно поради липсата на цитокинен отговор и инсулинова резистентност.[23,43,44]

Съчетанието от невроендокринни и цитокинни ефекти при пациенти със сепсис обяснява защо храненето само по себе си, въпреки че води до снижаване на негативния енергиен и азотен баланс, не може да го предотврати. Елементът на гладуване може да бъде елиминиран, но не и катаболния отговор и неблагоприятните последици от него. Загубата на тегло и мускулна маса следователно е неизбежна, но без хранителна поддръжка, тя би била много по-тежка, със значимо повлияване на крайния изход и удължаване на конвалесцентната фаза. Със затихване на невроендокринният отговор и преминаване в анаболната (конвалесцентна) фаза се възстановява способността за реакумулиране на загубената тъканна маса чрез хранене и екскретиране на задържаната вода и електролити.[23] Приложението на растежен хормон заедно с адекватна хирургична намеса е показало позитивни ефекти при пациенти с изгаряния, подобрявайки раневата репарация[45], но при критично болни пациенти със сепсис приложението на този хормон е било свързано с повишена смъртност.[46]За разлика от него използването на инсулин за поддържане на добър гликемичен контрол при критично болни пациенти е било свързано с по-добър клиничен изход.[47,48,49]

В заключение може да се обобщи, че невроендокринният отговор при сепсис се характеризира с повишена секреция на катаболни хормони (кортизол, глюкагон и катехоламини), както и с развитие на инсулинова резистентност, крайният резултат от което е промяна в субтратния метаболизъм и утилизация и пренасочването им от неесенциални цели към такива, необходими за преживяването. Допълнителни промени са повишената секреция на растежен хормон, понижените нива на Т3, повишен обратен Т3, намалена секреция на полови хормони, повишени нива на пролактина и активиране на РААС. Хранителната поддръжка сама не е в състояние да преодолее катаболния отговор, въпреки способността й да редуцира нетната загуба на тъканна маса и да поддържа физиологичните функции. Допълнителни фармакологични стратегии като приложение на инсулин са в състояние да намалят катаболизма и да подобрят крайният изход.

Библиография

1. *Павлов Г. Сепсис- хранителна и метаболитна поддръжка. Дисертация за присъждане на научна и образователна степен „ДОКТОР“. Пловдив, 2014: 7-22*
2. *Стефанов Ч, Павлов Г, Бояджиев Н. Хипергликемия в интензивното отделение. Клинично хранене 2012; 2:24-27*
3. *Стефанов Ч, Павлов Г, Бояджиев Н. Тежък сепсис- метаболитно и хранително подпомагане. Клинично хранене 2012; 2:14-17*
4. *Angus DC, Linde- Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29(7):1303-1310*
5. *Vincent JL. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers… Crit Care Med 2007; 9(Suppl):S436-440*
6. *Nitenberg G. Nutritional Support in sepsis: still skeptical? Curr Opin Crit Care 2000; 6:253-266*
7. *Tappy L, Chiolero R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. Crit Care Med 2007; 35 (Suppl): S531-4*
8. *Popov D, Pavlov G. Sepsis models in experimental animals. Trakia J Sci 2013; 1:13-23*
9. *Grimble RF. Main cytokines and their effect during injury and sepsis. In Sobotka L, Allison A, Forbes A, Liungqvist O, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. Prague:ESPEN,Galen;2011:185-192*
10. *Grimble RF. Nutrition and cytokine action. Nutr Res Rev 1990;3:193-210*
11. *Grimble RF. Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. Clin Scie 1996;91:121-130*
12. *Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. Crit Car Med 1999;27: 452-453*
13. *Armstrong L., Millar AB, Relative production of tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. Thor 1997; 52:442-446*
14. *Grimble RF. Theory and efficacy of antioxidant therapy. Curr Opin Cri Car 1996; 2:260-266*
15. *Grimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. Int J Vit Nutr Res 1997; 67: 312-320*
16. *Bell SJ, Bradley D, Force RA, Bistrian BR. The new dietary fats in health and disease. J Am Diet Assoc 1997;97:280-286*
17. *Bistrian BR. Novel Lipid Sources in parenteral and enteral nutrition. Proc Nutr Soc 1997; 56(1B); 471-477*
18. *Grimble RF. Dietary lipids and the inflammatory response. Proc Nutr Soc 1998;57:1-8*
19. *Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Inv 2003;112:1785-8*
20. *Arvidsson E, Viguerie N, Andersson I et al. Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. Diabetes 2004; 53:1966-71*
21. *Grimble RF. Inflammatory response in the elderly. Curr Opin Clin Nutr Met Care 2003;6:21-29*
22. *Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH. Trauma and immune response-effect of gender differences. Injury 2007; 38:1382-91*
23. *Hammarqvist F, Wernerman J, Allison SP. The neuroendocrine response to unjury and sepsis. In Sobotka L, Allison A, Forbes A, Liungqvist O, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. Prague:ESPEN,Galen;2011:192-197*
24. *Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. The Lancet 1942; 433-437*
25. *Nandi J, Meguid MM, Inui A et al. Central mechanism involved with catabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5:407-18*
26. *Wilmore DW, From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients, Ann Surg 2002;236:643-8*
27. *Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. World J Surg 2000; 24:690-695*
28. *Correia MIT, de Almeida CT. Metabolic response to stress. In: Gesci G, ed.Nutrition support for the critically ill patient. A guide to*

practice. USA:Taylor & Francis Group; 2005:3-12

29. *Миланов С, Миланов М. Метаболитен отговор и субстратен метаболизъм при травма. В Травма- хранителна и метаболитна поддръжка. София:Инфонет 2000; 2004:48-83*

30. *Molina PE. Neurobiology of the stress response: contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury. Shock 2005; 24:3-10*

31. *Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic- pituitary-adrenal immune axis. Arch Surg 1992; 127:1463-1474*

32. *Davies CL, Newman RJ, Molyneux SG, Grahame-Smith DG. The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. J Trauma 1984; 24:99-105*

33. *Salgado DR, Rocco JR, Silva E, Vincent JL. Modulation of the renin-ngiotensin-aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach? Expert Opin Ther Targets 2010; 14:11-20*

34. *Van den Berghe, G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. End. Met. Clin., 32,385,2003.*

35. *Vermes, I., Bieshuizen, A., Hampsink, R.M., et al. Dissociation of plama adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. J.Clin. Endocrinol. Metab., 80, 1238, 1995.*

36. *Newsome HH, Rose JC. The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. J Clin Endocrin Metab 1971; 33:481-487*

37. *Rutberg H, Hlkanson E, Anderberg B et al. Thyroid hormones, catecholamine and cortisol concentrations after upper abdominal surgery. Acta Chir Scand 1984; 150:273-278*

38. *Van den Berghe, G., de Zegher, F., Vlasselaers, D., et al. Thyrotropin releasing hormone in critical illness: from dopamine-dependent test to a strategy for increasing low triiodothyronine, prolactin and growth hormone concentrations. Crit. Care. Med., 24, 590,1996.*

39. *Russell, D.H. New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte-derived prolactin-like product and nuclear protein kinase C activation. Trends Pharmacol. Sci., 10, 40, 1989.*

40. *Weinmann, M. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Crit. Care Clin.,17, 1, 2001.*

41. *Allison SP, Hinton P, Chamberlain MJ. Intravenous Glucose Tolerance, Insulin and free Fatty Acid levels in burned patients. Lancet 1968;2:113*

42. *Shamoon H, Hendler R, Sherwin RS. Sinergistic interaction among antiinsulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. J Clin Endocrin Metab 1981; 52:1235-1241*

43. *Wernerman J, Botta D, Hammarqvist F et al. Stress hormones given to healthy volunteers alter the concentration and configuration of ribosomes in skeletal muscle reflecting changes in protein synthesis. Clin Sci 1989;77:611-616*

44. *Hammarqvist F, von der Decken A., Vinnars E., Wernerman J. Stress hormone and amino acid infusion in healthy volunteers: short term effects on protein synthesis and amino acid metabolism in skeletal muscle. Metabolism 1994; 43:1158-1163*

45. *Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR et al. Effects of recombinant human growth hormone on donor site healing in severely burned children. Ann Surg 1990; 212:424-431*

46. *Takala J, Ruokonen E, Webster NR et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. NEJM 1999; 341:785-792*

47. *Woolfson AMJ, Heatly RV, Allison SP. Insulin to reduce protein Catabolism after injury. NEJM 1979; 300:14-17*

48. *Allison SP, Martinez- Riquelme A. Insulin Revisited. Clin Nutr 2003; 22:7-15*

49. *Vanhorebeek I, LLangoulche L, Van den Berghe G. Thight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. Chest 2007; 132:268-278*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Ангел Проданов
КАИЛ, УМБАЛ „Св. Георги“
бул. „Пещерско шосе“ № 66
гр. Пловдив 4000
e-mail:

МЕТАБОЛИТНИ ПРОМЕНИ ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИНЕТИ СЪС СЕПСИС ЧАСТ 2. МЕТАБОЛИТЕН ОТГОВОР ПРИ СЕПСИС

Проданов А.[1], **Казаков Д.**[1], **Гаврилов В.**[2]
[1] *Катедра по Анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински факултет, Медицински университет- Пловдив*
[2] *Сити Клиник Онкологичен център- София, Отделение по Анестезиология и реанимация*

METABOLIC CHANGES IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS PART 2. METABOLIC RESPONSE TO SEPSIS

Prodanov A.[1], *Kazakov D.*[1], *Gavrilov V.*[2]
[1] *Department of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care Medicine, Medical Faculty, Medical University- Plovdiv*
[2]*City Clinic Oncology Centre- Sofia, Dept of Anesthesiology and Intensive Care*

Резюме:
Сепсисът и свързаната с него многорганна недостатъчност предизвикват състояние на тежък физиологичен стрес, свързан със значими имунни, невроендокринни и метаболитни нарушения. Метаболитният отговор при сепсис предизвиква дълбоки промени в енергийния и субстратния метаболизъм, които оставени без контрол водят до септична малнутриция, удължен болничен престой и по-висока смъртност. Настоящият обзор разглежда ключовите невроендокринни и метаболитни промени при сепсис, техните медиатори и последици, където те са известни, както и значението им при изработването и прилагането на съвременни стратегии за лечение на тези пациенти.

Abstract:
Sepsis and multiple organ failure constitute severe physiological stress, associated with significant immune, neuroendocrine and metabolic disturbances. Metabolic response to sepsis results in profound changes in energy and substrate metabolism which if lead without control can cause septic malnutrition, prolonged hospital stay and higher mortality. This review presents some of the key neuroendocrine and metabolic disturbances in sepsis, highlighting their mediators and sequelae where they are known as well as their importance as the basis for development and application of current strategies for supportive care of septic patients

Въведение

Нормалното протичане на всички процеси в животинските клетки е в пряка зависимост от постоянната доставка на субстрати, необходими за синтеза на високоенергийни фосфатни съединения (напр. АТФ). Складираната в тях енергия се използва за клетъчната активност чрез хидролиза на макроергичните фосфатни връзки. Оборота на АТФ е екстремно висок като достига 1.3 ммол/кг/сек. Общото количество АТФ в организма на средностатистически човек е между 60 и 100 ммол, поради което то би могло да покрие енергийните му нужди за по-малко от минута, дори и ако цялото количество АТФ се подложи на пълна хидролиза.[1-5] Счита се, че масата на АТФ, който се хидролизира ежедневно е еквивалентна на телесната маса на човек и че недостатъчната продукция на АТФ води до необратима деструкция на целия организъм за по-малко от една минута.[6-9] Непрекъснатото регенериране на АТФ следователно е императивно изискване за преживяването на организма независимо от условията, при които се намира.[4,10,11]

Въглехидратите, мазнините и протеините са субстратите, които в резултат на своя оксидативен метаболизъм водят до продукция на АТФ. При нормални условия тези субстрати се доставят с храната, като след абсорбцията им в стомашно-чревния тракт претърпяват различни метаболитни превръщания. Тъй като приемът на храна не е постоянен процес, в интервалите между храненето организмът трябва да усвоява енергийните субстрати от техните депа. При гладуване, организма мобилизира тези депа за да осигури доставка на енергия до тъканите. При продължително гладуване настъпва преференциална утилизация на мазнините и се стимулира кетогенезата за да се осигурят енергийните нужди и да се съхрани тъканния протеинен резерв на организма. В тези случаи мозъкът и другите тъкани, които нормално консумират глюкоза, повишават утилизацията на кетотела. Индуцира се глюконеогенеза от глицерол и в по-малка степен от аминокиселини. По този начин се създават условия за съхраняване на тъканния протеинен резерв и неговото бавно изчерпване в условия на неусложнено гладуване.[4,9,10]

В условия на критично състояние като сепсис или травма енергийните нужди не могат да бъдат поддържани с прием на храна, тъй като еволюционно волевият прием на храна обикновено се преустановява. В този случай организмът е принуден да използва собствените си енергийни запаси за да покрие енергийните си нужди. Развитието на септичното състояние е свързано с развитие на метаболитни промени, които се различават съществено от тези при краткотрайно или продължително гладуване.[2,4,10] (табл.2)

Таблица 2. Метаболитни промени при просто и усложнено („стрес“) гладуване

	Краткотрайно гладуване	Продължително гладуване	Стрес метаболизъм
Метаболитна скорост	↓	↓	↑
Белтъчен катаболизъм	↓	↓	↑↑↑
Белтъчен синтез	↑	↓↓	↑↑
Окисление на аминокиселини	↑	↓	↑↑
Гликогеносинтеза	↑	↓	↓
Глюконеогенеза	↓	↑	↑↑↑
Гликолиза	↑	-	↑↑↑
Глюкозно окисление	↑↑↑	↓	↓
Глюкозно рециклиране	↓	↑	↑↑↑
Липогенеза	↑	↓	↑
Липолиза в мастна тъкан	↓↓	↑↑↑	↑↑↑
Липидно окисление	↓	↑↑↑	↑↑
Кетогенеза	↓↓	↑↑↑	↑
Триглицериден мастнокиселинен цикъл	-	↓	↑↑
Кръвна захар	↓	↓	↑
Серумен албумин	-	-	↓↓
Солева и водна задръжка	-	↑	↑↑↑

Метаболитният отговор при сепсис е подчертано катаболен, характеризира се със засягане на енергийния и субстратния метаболизъм и се медиира от описаните невроендокринни и цитокинни промени.[1,6,7](табл.3) В резултат на това настъпва екстремна редукция на протеинния тъканен резерв, нарушава се клетъчната структура и функция и се развива синдром на тотално метаболитно изчерпване- състояние обозначавано като

„септичен автоканибализъм“[9,10,12,13]. Основна цел на метаболитния отговор при сепсис е осигуряването на енергийни и пластични субстрати, необходими за преживяване на организма в условията на остър стрес, както и за възстановяване на засегнатите тъкани и органи в конвалесцентната фаза.

Промени в енергийния метаболизъм

Енергийните нужди при сепсис обикновено са повишени, въпреки че се наблюдават значителни вариации при различните пациенти, като при тези от тях с изявен септичен шок те са понижени. Счита се, че проментие в енергийните нужди са резултат от баланса между продукцията на проинфламаторни цитокини, които повишават енергийните нужди и тъканната хипоперфузия, която ги понижава.[6,7,14]

Таблица 3**. Основни метаболитни нарушения при сепсис: невроендокринни медиатори**

Енергиен метаболизъм	Въглехидратен метаболизъм	Липиден метаболизъм	Протеинен метаболизъм
Промени			
Повишени енергийни нужди	Повишена глюкозна продукция Повишена глюконеогенеза Повишена продукция на лактат Хипергликемия Инсулинова резистентност	Повишена липолиза Повишено мастно окисление	Повишена протеолиза Нетна белтъчна загуба Синтез на острофазови протеини
Основни медиатори			
Треска Ендогенни пирогени Епинефрин Цитокини	Кортизол Глюкагон Епинефрин Цитокини	Кортизол Епинефрин Растежен хормон	Кортизол Цитокини

Промени във въглехидратния метаболизъм

Метаболитният отговор при сепсис се характеризира със значими промени във въглехидратния метаболизъм. Една от основните цели на този отговор е осигуряването на подходящи субстрати за клетките и тъканите, участващи активно в отговора на организма като левкоцитите, макрофагите, Купферовите клетки и засегнатите тъкани.[10,15] В този аспект глюкозата се явява есенциален субстрат и универсален енергиен източник за много клетки, още повече и поради факта, че част от процесите на разграждането й могат да протичат в анаеробни условия спрегнато с метаболитна енергопродукция. Ето защо като източник на енергия тя може да бъде утилизирана от хипоксични и възпалени тъкани, от оздравяващи рани, в които все още липсват митохондрии или от тъкани и клетки, до които мазнините не могат да достигнат поради липса на капиляри. Ето защо тя е предпочитан енергиен източник за имунокомпетентните клетки, фибробластите, гранулационната тъкан и мозъкът.[10,12]

Чернодробният гликоген осигурява глюкоза само за 12-24 часа след прекратяване на пероралния прием. При сепсис чернодробното гликогеново депо се изчерпва за още по-кратък период от време, като доставката на глюкоза в този случай се осигурява за сметка на повишаване на чернодробната глюконеогенеза от субстрати като лактат, аминокиселини и глицерол. Повишеното освобождаване на контрарегулаторни хормони (кортизол, глюкагон, катехоламини) при сепсис стимулира този процес.[1,3,7,10]

Повишената глюкозна продукция в съчетание с периферната инсулинова резистентност, води до намалена глюкозна утилизация и развитие на хипергликемия. Плазмените инсулинови нива обикновено са нормални или леко повишени, но никога не са достатъчно високи за да предотвратят настъпването на хипергликемия. Предполага се, че инсулиновата резистентност в периферните тъкани се дължи на пострецепторен дефект и е свързана с нарушената утилизация на глюкоза от клетките. Счита се, че този дефект е резултат от нарушена активност на интрацелуларната глюкозна транспортна система, а не от дефект в сигналната функция на фосфатидилинозитол 3 киназата.[1,4,7,13] Въпреки инсулиновата резистентност, общата периферна глюкозна утилизация обикновено е „нормална“ или леко повишена поради засилено усвояване без участие на инсулина. Отнесена спрямо плазмената глюкозна концентрация обаче тази утилизация се оказва понижена.[1,4]

Засилената ендогенна глюкозна продукция е свързана с развитието на критичното състояние и не може да бъде напълно потисната чрез екзогенен внос на глюкоза или инсулин. Това показва, че глюконеогенезата е облигатен процес, инициран от стресовите хормони и цитокините, който не може да бъде потиснат по същия начин, както това може да се наблюдава при обикновено гладуване.[10,13] В действителност повишената глюкозна продукция се явява важен адаптивен механизъм и има витално значение за преживяването на организма в условия на остър стрес. Подобно на глутамина, глюкозата не се използва само като енергиен субстрат, също и като източник на междинни субстрати за цикъла на Кребс. Това не само създава условия за протичането на цикъла и за окислението на ацетил коензим А, но дава възможност отклоняване на метаболитния път от тези междинни съединения към синтеза на важни за организма субстрати.[1,7,10,13]

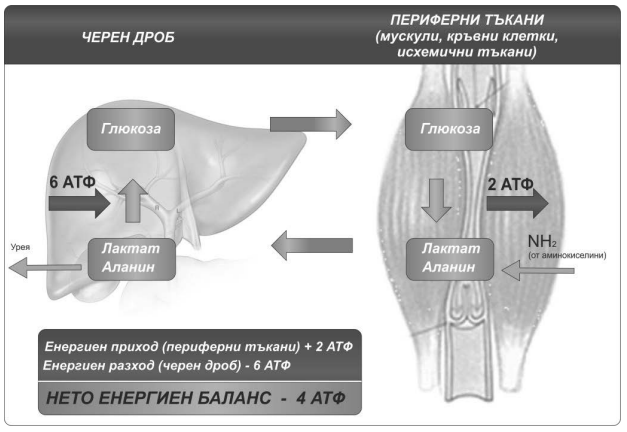
Паралелно с това се наблюдава и повишена гликолиза, чийто ключов метаболит глюкозо-6 фосфат осъществява връзка с пентозофосфатния път за доставяне на 5-атомни въглеродни фрагменти, необходими за синтез на нуклеинови киселини при репликацията на имунните клетки.[10] Полученият при гликолизата пируват се насочва в четири метаболитни посоки- окисление до въглероден диоксид, конверсия до лактат, трансаминиране до аланин и рециклиране до глюкоза чрез оксалацетат. За да се осигури повишен флукс на глюкоза в гликолизата и пентозофосфатния път, много малко количество от нея се подлага на пълно окисление в цикъла на Кребс. Врезултат на това се продуцират големи количества лактат, който се реконвертира предимно в глюкоза поради активиране на цикъла на Кори. При сепсис е инхибирана гликогеносинтезата.[1,7,10,16]

Промените в лактатния метаболизъм и развитието на хиперлактатемия заемат важно място в метаболитния отговор при сепсис. Степента на хиперлактатемия е пропорционална на тежестта на състоянието, като е установена положителна корелативна връзка между плазмените лактатни нива и смъртността при критично болни пациенти. Счита се, че хиперлактатемията при сепсис е резултат от повишена лакататна продукция и намалена лактатна утилизация.[4,7,10] Няколко проучвания сочат водещата роля на активираната Na/K- аденозинтрифосфатаза и понижената активност на пируват дехидрогеназния комплекс в генезата на хипералктатемията при сепсис. Хиперлактатемията при септично болни пациенти може да бъде редуцирана чрез приложение на дихлороацетат, който представлява активатор на пируват дехидрогеназата. Това дава основание да се предполага, че тъканната хипоксия не е определящият фактор за възникване на хиперлактатемия при сепсис. Мястото на повишена лактатна продукция при пациенти със сепсис остава обект на дебати. Мастната тъкан, която допринася съществено за тоталната лактатна продукция при здрави индивиди, изглежда не взема съществено участие при сепсис. Счита се, че важна роля за хиперлактатемията при сепсис има подчертано повишената лактатна продукция в имунните клетки, засегнатите тъкани и скелетните мускули.[1,4,7]

Интересен феномен при сепсис е фактът, че повишената продукция на лактат се развива паралелно с повишена глюкозна продукция. Предполага се, че двата процеса са взаимно свързани. Установено е, че при септични пациенти скелетните мускули демонстрират значими дефекти в митохондриалната функция, което благоприятства неоксидативните пътища на метаболитна енергопродукция. Предполага се, че промените в симпатикоадреналната система, повишеното освобождаване на стресови хормони и проинфламаторни цитокини участват в различна степен в тези процеси.[1,7,9,13]

В количествено отношение лактатът и аланинът са най-важните прекурсори на глюконеогенезата при сепсис посредством цикъла на Кори и глюкозо-аланиновия цикъл.[10] (фиг.1) Лактатът е продукт на анаеробната гликолиза и участието му в цикъла на Кори съхранява глюкозните въглеродни атоми, пре-

дотвратявайки оксидативния им катаболизъм. При нормални условия в черния дроб се метаболизират около 150 г лактат, като това количество може да се повиши значително при сепсис. Метаболитната цена на превръщането на глюкозата в лактат и обратно възлиза на 4 мола АТФ за всяка молекула глюкоза. Този АТФ се доставя от окислението на мастните киселини и отчасти е отговорен и за повишените енергийни нужди при сепсис. Въпреки повишената лактатна продукция черният дроб притежава голям капацитет да метаболизира лактат, така че неговата утилизация при сепсис остава нормална или повишена, освен в случаите на тежка чернодробна недостатъчност или рефрактерен шок с тежка тъканна хипоперфузия. При сепсис се повишава освобождаването на аланин от скелетните мускули, но въпреки това само 30% от плазмения аланин е със скелетно мускулен произход. Останалото количество аланин се получава от de novo синтез. Глицеролът също е важен прекурсор за глюконеогенезата при сепсис. Той е източник на пресни въглеродни атоми, защото за разлика от лактата и аланина, той не се рециклира.[1,10,13,16,17,18]



Фигура 2. Гликолиза и глюконеогенеза при критични състояния (цикъл на* Cori *и аланинов цикъл)

Промени в протеинния и аминокиселинен метаболизъм

Отличителна характеристика на метаболитния отговор при сепсис е изразеният белтъчен катаболизъм и развитието на негативен азотен баланс.[6,7] Налице е засилена протеолиза в периферните тъкани и най-вече в скелетните мускули, червата и съединителната тъкан.[1,10,19] Степента на азотна загуба при сепсис е пропорционална на степента на тежест на състоянието и е много голяма, като достига 160-240 г белтък дневно, което съответства на дневни загуби над 700-1000 г. мускулна тъкан. Това означава, че ако протеинния катаболизъм продължи с тази скорост и пациентите не получат адекватна хранителна поддръжка, бързо би настъпила голяма загуба на мускулна маса, което би затруднило успешната либерация на пациентите от респиратор и тяхното възстановяване.[10] Счита се, че усиленото разграждане на протеини при сепсис се дължи само от части на повишеното освобождаване на стресови хормони и то предимно на кортизол. Основна роля в този процес играе повишената продукция на цитокини- TNF-α, IL1, IL 6 и интерферон γ.[1,7,13] Важна роля за развитието на белтъчния катаболизъм играе и балансът между катаболните и анаболните хормони, от които най-голямо значение има инсулина и инсулиноподобните растежни фактори. Реутилизацията на аминокиселини от периферните мускули за белтъчен синтез в черния дроб и имунната система е неефективна. Тя е по-слабо изразена от протеолизата, което води до нетно покачване на катаболната протеинна скорост и развитие на отрицателен азотен баланс. Нивото на мускулния протеинен синтез при сепсис варира в големи граници, но като цяло се снижава и остава ниско в продължение на седмици след септичния тласък.[1,7]

Освободените в резултат на протеолизата аминокиселини в циркулацията са субстрати за de novo синтез на глюкоза в черния дроб, понеже цикълът на Кори не може да осигури нетна de novo глюкозна продукция. Установено е, че редуцирането на скоростта на чернодробната глюконеогенеза с екзогенен внос на соматостатин не понижава скоростта на белтъчния катаболизъм в периферните тъкани. Това показва, че увеличената чернодробна глюконеогенеза при сепсис не е свързана с високото ниво на периферния протеинен катаболизъм.[1,4,10,13]

При пациенти със сепсис се установяват високи плазмени концентрации на ароматни, разклоненоверижни и сярасъдържащи аминокиселини. Аминокиселините глутамин и аланин съставляват две трети от тоталното количество освободени аминокиселини от скелетните мускули. Глутаминът се освобождава от мускулите в отговор на цитокинната продукция и е от съществено значение за имунните и други бързоделящи се клетки. Амониевите йони, които се получават при дезаминирането му участват в регулацията на алкално-киселинното равновесие. Изчерпването на мускулното глутаминово депо има неблагоприятни ефекти върху чревната защитна и имунна функция при сепсис. В началните фази на сепсиса плазмените глутаминови нива се поддържат нормални чрез засилена пулмонална и бъбречна глутаминова продукция. Развитието на септично обусловен респираторен дисстрес синдром води до покачване на пулмоналната глутаминова консумация и редукция на синтеза, при което се установява нулев глутаминов баланс в белите дробове. При пациенти със сепсис се установява значителна редукция на чревната глутаминова консумация поради понижената активност на чревна глутаминаза в мукозните клетки. Сепсисът предизвиква и промяна в бъбречния глутаминов метаболизъм към нетна глутаминова продукция, която е свързана с понижаване на бъбречната амониева екскреция и отразява нарушената способност на бъбреците да поддържат алкално-киселинното равновесие чрез глутаминовия метаболитен механизъм. При тези условия черният дроб се оказва основният глутаминов консуматор, като при тежки форми на сепсис консумацията му се покачва десетократно над тази при нормални условия.[1,9,13]

Аминокиселините освободени от мускулната тъкан при сепсис се използват също и за синтез на острофазови протеини, като фибриноген, С реактивен протеин, имуноглобулини, гликопротеини, фактори на комплемента и др. Едновременно с това е намален синтеза на висцерални протеини като албумин, преалбумин и трансферин. Този процес се означава като хепатална реприоритетизация и се медиира от проинфламаторните цитокини, глюкокортикоидите и азотния окис.[1,10,13]

През flow фазата мускулният катаболизъм може да бъде редуциран посредством приложението на нутритивен сърпорт и подпомагане на протеинната синтеза, въпреки че пълна супресия на белтъчния катаболизъм при сепсис е невъзможна. Нетно мускулно протеинно натрупване може да бъде постигнато само в конвалесцентната фаза на заболяването при осигурено адекватно хранене и физическа активност.

Промени в липидния метаболизъм

Сепсисът, както повечето критични състояния, се характеризира с повишена липолиза и хипертриглицеридемия. Процесът се катализира от хормон-специфична липаза и се медиира от проинфламаторните цитокини и катехоламините, които стимулират β-2 адренергичните рецептори в мастната тъкан.[1] Окислението на мазнините доставя необходимата енергия за усиленият цикъл на Кори, а също така е и основен енергиен източник за чернодробните клетки.[10] Тъй като глюкозата се окислява частично и 80-90% от енергията необходима за глюконеогенезата се доставя от мастното окисление, респираторният квотиент на организма при сепсис като цяло е между 0.75 и 0.9.

Повишеното освобождаване на мастни киселини при сепсис обикновено превишава енергийните нужди на организма.[1,10,12] Мастните киселини освободени от мастната тъкан само частично се подлагат на окисление в черния дроб и периферните тъкани (мускули и миокард), а останалата част се реестерифицират до триглицериди- т.нар. триглицериден мастнокиселинен цикъл. Засиленото рециклиране на масти при сепис се разглежда като адаптивен отговор, при който повишените триглицеридни нива в плазмата се явяват част от имунната защита поради възможността им да свързват ендотоксина.[1] Сепсисът води до снижена мастнокиселинна естерификация и лимитира способността за попълване на мастните депа. Крайният резултат от тези метаболитни нарушения е повишената

консумация на липидните телесни запаси.

Мастната инфилтрация на черния дроб и мускулната тъкан е често срещана при сепсис. Счита се, че е резултат от повишената хепатална реестерификация на мастните киселини, понижената триглицеридна хепатална секреция и високата екзогенна калорийна доставка (хипералиментация), особено при непрекъсната инфузия на големи дози глюкоза, превишаващи утилизационния капацитет на организма (> 4-5 mg/kg/min). Това е особено изразено при пациенти със сепсис и придружаващи заболявания като диабет, затлъстяване или хронични възпалителни заболявания.[1,10,20,21]

При сепсис се установяват ниски плазмени нива на кетотела, което е резултат от засилена консумация и понижена кетогенеза под влияние на високите инсулинови нива, цитокините, азотния окис и реактивните кислородни радикали.[1,10,22] Синтезираните и освободени от черния дроб липопротеини изпълняват не само транспортна функция. Установено е, че те могат да модулират възпалението и имунния отговор при сепсис.[10,23]

В заключение може да се обобщи, че метаболитният отговор при сепсис се характеризира с хиперметаболизъм, подчертан протеинен и липиден катаболизъм и хипергликемия. Той се разглежда като адаптивна проява от страна на макроорганизма за преживяване в условия на остър и тежък стрес, но когато е тежък и пролонгиран придобива деструктивен характер като нарушава структурата и функцията на редица тъкани и органи.[8,10,24] В крайна сметка съчетанието от гладуване и описаните невроендокринни и метаболитни промени, ако не бъде коригирано води до възникване на септична малнутриция, която се характеризира с екстремна редукция на протеинния тъканен резерв, загуба на клетъчна структура и функция, синдром на тотално метаболитно изчерпване, развитие на многоорганна недостатъчност и смърт.

Заключение

Стресовият отговор на сепсис може да бъде преодолян ефективно само чрез своевременно и адекватно приложение на комплесен мултимодален подход включващ контрол върху инфекцията, кардиоваскуларна поддръжка, имуномодулация и поддържаща терапия за корекция на настъпилата органна недостатъчност. В този смисъл познаването на метаболитните промени при сепсис е от решаващо значение при планирането и провеждането на адекватно хранително подпомагане, като неотменен компонент в съвременното лечение на това състояние.

Библиография

1. *Миланов С, Миланов М. Метаболитен отговор и субстратен метаболизъм при травма. В Травма- хранителна и метаболитна поддръжка. София:Инфонет 2000; 2004:48-83*
2. *Стефанов Ч, Павлов Г, Бояджиев Н. Тежък сепсис-метаболитно и хранително подпомагане. Клинично хранене 2012; 2:14-17*
3. *Стефанов Ч, Павлов Г, Бояджиев Н. Хипергликемия в интензивното отделение. Клинично хранене 2012; 2:24-27*
4. *Павлов Г. Сепсис- хранителна и метаболитна поддръжка. Дисертация за присъждане на научна и образователна степен „ДОКТОР“. Пловдив, 2014: 7-22*
5. *Popov D, Pavlov G. Sepsis models in experimental animals. Trakia J Sci 2013; 1:13-23*
6. *Vincent JL. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers… Crit Care Med 2007; 9 (Suppl): S436-440*
7. *Grimble RF. Main cytokines and their effect during injury and sepsis. In Sobotka L, Allison A, Forbes A, Liungqvist O, Meier R, Pertkiewicz M, 5. Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. Prague:ESPEN,Galen;2011:185-192*
8. *Hammarqvist F, Wernerman J, Allison SP. The neuroendocrine response to unjury and sepsis. In Sobotka L, Allison A, Forbes A, Liungqvist O, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. Prague:ESPEN,Galen;2011:192-197*
9. *Correia MIT, de Almeida CT. Metabolic response to stress. In: Gesci G, ed.Nutrition support for the critically ill patient. A guide to practice. USA:Taylor & Francis Group; 2005:3-12*
10. *Sobotka L, Soeters PB. Metabolic response to unjury and sepsis. In Sobotka L, Allison A, Forbes A, Liungqvist O, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, eds. Basics in clinical nutrition. Prague:ESPEN,Galen;2011:197-203*
11. *Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev 2000; 80:1107-213*
12. *Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. Eur J Clin Nutr 1999; 53 (suppl 1):S136-42*
13. *Weissman C. Nutrition in the intensive care unit. Crit Care 1999; 3:R67-R75*
14. *Kreymann G, Grosser S, Buggisch P et al. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome and septic shock. Crit Care Med 1993;21:1012-1019*
15. *Webber J. Abnormalities in glucose metabolism and their relevance to nutrition support in the critically ill. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1998; 1(2): 191-4*
16. *Katz J, Tayek JA. Recycling of glucose and determination of the Cori Cycle and gluconeogenesis. Am J Physiol 1999; 277:E401-7*
17. *Creteur J, De Backer D, Sun Q, Vincent JL. The hepatosplanchnic contribution to hiperlactatemia in endotoxic shock: effects of tissue ischemia. Shock 2004; 21:438-43*
18. *Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock and multiorgan failure. Anat Rec 2008; 291:714-20*
19. *Lightfoot A, McArdle A, Griffiths RD. Muscle in defense. Crit Care Med 2009; 37(Suppl):S384-90*
20. *Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P et al. Effects of isoenergetic glucose based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically illpatients. Crit care Med 1998; 26:860-7*
21. *Minehira K, Tappy L, Chiolero R et al. Fractional hepatic de novo lipogenesis in healtbhy subjects dutiny near-continuous oral nutrition and bed rest: a comparison with published data in artificially fed, critically ill patients. Clin Nutr 2002;21:345-50*
22. *Pailla K, Lim SK, De Bandt JP et al. TNF-alpha and IL-6 synergistically inhibit ketogenesis from fatty acids and alpha-cetoisocaproate in isolated rat hepatocytes. JPEN 1998; 22:286-90*
23. *Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II Clinical Aspects. Intensive Care Med 2007; 33:25-35*
24. *Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. Crit Care Med 2000; 28 (suppl): N3-N12*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

д-р Ангел Проданов
КАИЛ, УМБАЛ „Св. Георги“
бул. „Пещерско шосе“ № 66
гр. Пловдив 4000
e-mail: angel_prodanov85@abv.bg

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА МОДЕЛИТЕ НА СПЕШНА ПОМОЩ В СВЕТА

Автори: Григоров, Н.[1]; Маноилова, Ю.[1] ; Васева, В.[2]; Попиванов, Ив[2]; Василев, В.[3] ; Димов Д.[4]; Григорова, Б.
Институция: [1] Отделение "Спешна медицинска помощ"; [2]Катедра „Военна медицина"; [3]Катедра „Пластична хирургия и дерматология", [4]Катедра „Медицина на бедствените ситуации и токсикология"
Военномедицинска академия –гр. София

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MODELS OF EMERGENCY MEDICAL CARE IN THE WORLD

Autors: *Grigorov, N.[1]; Manoilova, Y.[1] ; Vaseva, V.[2]; Popivanov, Iv.[2]; Vasilev, V.[3]; Dimov, D. 4; Grigorova, B.*
Institution: *[1]Unit of Emergency Care; [2]Department of Military Medicine; [3]Department of Plastic Surgery and Dermatology, [4]Department of Disaster medicine and toxicology*
Military Medical Academy – Sofia;

Цел: Да се направи сравнителен анализ на различните модели на Спешна медицинска помощ (СМП), които се използват по света.

Методи: Сравнителен метод за анализ на силните и слаби страни на използваните модели за спешна медицинска помощ в света. Графичен метод – графично изобразяванена предлаганите алгоритми за организация дейността на спешните екипи.

Изводи:

1. Всяка държава трябва да избере модел на СМП, който да отговаря на местните нужди, тъй като всяко общество има свои различни културни, политически и финансови особености.
2. Изборът на национално приложима ефективна система трябва да се съобразява с непрекъснато променящата се национална и международна обстановка.
3. Използването на различни системи в дадена страна е недостатък.

Форма: сравнителен анализ

Ключови думи: модели, Спешна медицинска помощ (СМП), организация, здравна система, бедствена ситуация

Aim: To compare the different models of Emergency Medical Care used around the world.

Methods: Comparative method used to analyze the advantages and disadvantages of the models of Emergency Medical Care in the world. Graphic method – graphic representation of the suggested algorithms for organization of the medical teams.

Conclusions:

1. Each country should choose a model of Emergency Medical Care that best fits the local needs of the society as there are different cultural, political and financial specialties.
2. When choosing an effective national system, the constantly changing national and international situation should be taken into consideration.
3. Using different system in one country is a mistake.

Form: comparative analysis

Key words: models, Emergency Medical Care, organization, health system, incident

Спешната медицинска помощ (СМП) може да се определи като "Система от персонал, материална база и оборудване за ефективно, координирано и навременно осигуряване на медицинска помощ на пациенти със спешни състояния"[1]. Основна цел на СМП е осигуряването на незабавна медицинска помощ на пострадали с внезапни и животозастрашаващи наранявания, така че да се предотврати смъртност или инвалидност. Функционирането на СМП се основава на няколко компонента: достъпност, своевременност, медицинска помощ при транспортиране и медицинска помощ в спешните отделения[2].

Съвременната СМП се е подобрила толкова много и е с огромно значение за обществото, че се е превърнала в критерий за оценка на цялостната функция на националните здравни системи. Световната здравна организация счита СМП за основна част от всяка ефективна здравна система[3]. Тя е първата точка на контакт за повечето хора до здравната система при спешни и животозастрашаващи наранявания и често е вход за достъп до вторична и третична помощ. Лекарите в СМП във всички части на света играят важна роля за справянето при спешни състояния, използвайки напреднала клинична технология[4, 5]. Научно-техническият прогрес допринася за бързото развитие на СМП с предоставянето на мултифункционални високотехнологични апарати и устройства, прецизни системи за мониториране, като по този начин се подобрява значително нивото на доболничната помощ при спешни състояния.

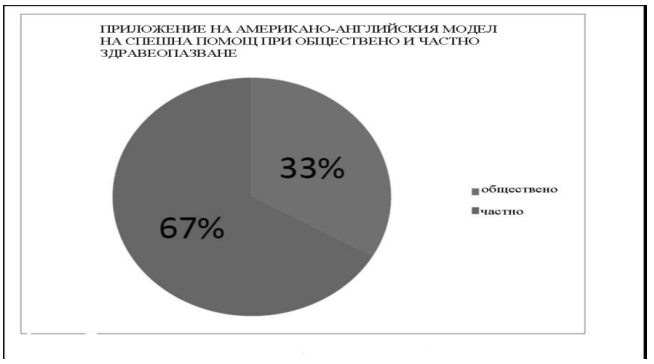
От 70-те години на XX в. системата за оказване на спешна доболнична помощ се развива в две основни направления с отчетливи различия между тях. Това са Френско-германският и Англо-американският модел на спешна помощ. Към настоящия момент повечето държави по света използват модификации или различни комбинации от двата модела.

Френско-германският модел е базиран на принципа ***„остани и стабилизирай"***[6]. Същността на този модел е да пренесе нивото на болничната помощ максимално близо до пациентите. Обикновено спешната помощ се оказва от лекари с голям опит и включва използването на високотехнологична апаратура извън болничните заведения. Освен това се използват повече средства за транспортиране като хеликоптери и санитарни катери освен наземните линейки[7]. Използването на френско-германския модел предполага добре развита здравна система и поради тази причина е широко застъпен в Европа. Доболничната спешна медицинска помощ в европейските държави е почти винаги оказвана от спешни лекари. Те имат право да поставят диагноза и да лекуват пациентите в техните домове или на мястото на инцидента. Ето защо повече пациенти се лекуват на мястото на инцидента, а по-малка част от тях се транспортират до болница. Транспортираните до болница пациенти обикновено директно постъпват в клинични отделения като пропускат престой в спешното отделение. Държави като Германия, Франция, Гърция, Малта и Австрия използват концепцията на Френско-германския модел на СМП[5, 11, 13, 16-30]. Същата концепция се използва и в Българската система за спешна помощ, което предполага използването на спешни екипи от лекари при мениджмънта на пострадали на мястото на инцидента/бедствена ситуация.

Англо-американският модел се основава на правилото ***„взимам и бягам"***[7]. Целта на този модел е пациентите бързо да бъдат транспортирани до болница, като се извършват по-малко

доболнични интервенции. Реализирането на тази концепция обикновено е повече свързано със службите за обществена сигурност като полицията и пожарната безопасност, отколкото с обществените здравни служби и болниците[8]. Обучени парамедици (спешни медицински техници) под клиничен надзор са в основата на спешната доболнична помощ при този модел. Моделът разчита повече на наземен транспорт с линейки и по-малко на въздушна медицинска евакуация или санитарни катери. В страните с такъв модел спешната медицина е добре развита и представлява относително самостоятелната здравна структура. Почти всички пациенти в Англо-американския модел се транспортират от персонала на СМП до оборудвани спешни отделения, а не до болнични отделения. Държавите, които използват този модел, включват САЩ, Канада, Нова Зеландия, Султанат Оман, Австралия и др.[8]. Преобладават страните с по-голям дял на частно здравеопазване – 33% са с обществено здравеопазване, а 67%– частно здравеопазване (фиг.1).

Фигура 1. Разпределение на държавно и частно финансиране при страни с Англо-американския модел на спешна помощ.



Въпреки че двата модела имат едни и същи принципи за оказване на помощ при животозастрашаващи състояния, те се различават по оказването на помощ при незастрашаващи живота състояния и по планираното предварително транспортиране на стабилизирани пациенти. Френско-германският модел прилага повече първични медицински грижи освен транспортирането до спешно отделение в сравнение с Англо-американския модел (Табл.1). В повечето европейски страни, по преценка на спешния екип, пациентът се транспортира директно до етажа на болницата, за разлика от Американския модел, при който всички пациенти трябва да постъпват в спешното отделение[5, 6, 7, 9, 10].

Таблица *1.* Сравнение между френско-германския модел и англо-американския модел.

Модел	Френско-германски модел	Англо-американски модел
Брой пациенти	- повече лекувани на мястото на инцидента - по-малко транспортирани до болница	- по-малко лекувани на мястото на инцидента - повече транспортирани до болница
Оказващ помощта	лекари, подпомагани от парамедици	парамедици с медицински надзор
Основна концепция	пренася болницата до пациента	пренася пациента до болницата
Дестинация за транспортираните пациенти	директен транспорт до болничните отделения, като се пропуска спешното отделение	директен транспорт до спешното отделение
Цялостна организация	СМП е част от обществена здравна организация	СМП е част от обществена организация за сигурност

В тази статия се сравняват двата подхода. Тази задача е трудна поради факта, че системите процедират при различни обстоятелства и отговарят на различни изисквания, както и поради липсата на стандартизирани критерии за сравнение между двата модела.

Двата модела имат своите предимства и недостатъци и изборът на подходящ се базира на оценка от много фактори, вкл. възприетата национална структура на здравеопазването[5, 7, 9, 10, 11, 13]. Освен въпросът кой модел е по-добър, се анализира и друго обстоятелство – коя обществена организация следва да осигури функционирането на СМП. Използването на смесен модел между здравните организации и службите за обществена сигурност носи риск СМП да не бъде адекватно финансирана, тъй като не е част нито от системата за обществена сигурност, нито от здравната система[10]. Важното е СМП да се осигурява от организация, която е способна да осигури своевременна и ефективна помощ, както и да бъде финансово обезпечена. Изборът на определен модел и адаптирането му към националните особености са в основата на правилното и надеждно функциониране на спешната медицинска помощ при рутинната дейност и при бедствени ситуации.

Анализът на съвременните модели на спешна помощ може да бъде осъществен и според нивото на предоставените медицински грижи. На базата на този критерий медицинските мероприятия се класифицират като основно ниво (Basic Life Support (BLS)) и напреднало ниво (Advanced Life Support (ALS)).

Основното ниво на спешните медицински дейности се асоциира с концепцията „взимам и бягам“ при англо-американския модел, като се правят неинвазивни базисни интервенции на пациента и той бързо се транспортира до лечебно заведение. Интервенциите включват кардиопулмонална ресусцитация, шиниране при фрактури, пълна имобилизация и кислородно обдишване. От друга страна, напредналото ниво на медицинска грижа се доближава повече до подхода „остани и стабилизирай“ при френско-германския модел. Това включва всички процедури от основното ниво, като допълнително се включват и инвазивни процедури като ендотрахеална интубация, интравенозни вливания, обемозаместване, пункция на гръдния кош и употребата на медикаменти с контролирано приложение[11]. Такава система за медицински грижи действа за обгрижване както за спешни, така и за неспешни пациенти. Всички линейки разполагат с оборудване и екипи от квалифициран персонал с възможност за оказване на напреднало ниво на спешна помощ.

Съществуват и опции за диференциран отговор, като се използват екипи и за двете нива на спешна помощ. При тежки и спешни случаи се изпращат специализирани транспортни средства – реанимобили и съответно подготвените екипи в тях, а за неспешни случаи и за планиран транспорт на стабилни пациенти се използват обикновени линейки и персонал за оказване на основно ниво на спешна помощ. Диференцираната система има предимството да разпределя по подходящ начин наличния медицински ресурс. От друга страна, недостатък на диференцираната система е ефектът на „разводняване“, който може да доведе до загуба на уменията на персонала и по-малко работа със спешни случаи[3, 11].

Съпоставянето на двата основни модела на спешна помощ, респективно нивата на оказваната помощ,е представено в табл. 2.

Локализация	AAM	ФГМ	Обществено здраве-опазване	Спешен телефон	**BLS**	**ILS**	**ALS**	Време за реакция (мин)
Канада	да	не	да	911	да	да	да	9
Германия	не	да	не	112	да	не	да	10-15
Великобри-тания	да	не	да	999/112	-	-	-	8-19
Сиатъл (САЩ)	да	не	да	911	да	не	да	4.7 -7.5
Бостън (САЩ)	да	не	да	911	да	-	да	5.7 -7.6
Ню Йорк **(САЩ)**	да	не	да	911	да	-	да	6.6
Португалия	не	да	да	112	да	не	да	-
ХонгКонг	не	да	-	999	да	да	да	12
Литва	не	да	не	112	да	не	да	15-30

Таблица 2. Характеристики на модела на спешна помощ в различни държави и градове

Изследват се системите за СМП на различни държави и градове в различни щати на САЩ. Таблица 6 показва кратко сравнение на тези системи, използвайки 8 категории. Категориите включват дали се използва Англо-американския (AAM), или Френско-германския модел (ФГМ). Таблицата също така оценява дали областта има, или не обществена здравна система, спешните номера, които се използват, и средното време на отговор на системите за СМП. В допълнение е отчетено и нивото на медицинска помощ – основно, средно или напреднало.

Анализът разкрива, че е важно да се определят силните и слабите страни на двете нива и да се използва това, което най-добре отговаря на нуждите на дадения район. Освен това може би е най-ефективно водеща да бъде преценката на спешния екип дали бързият транспорт, или медицинските интервенции на място са по-подходящи за всеки отделен случай.

Нов модел на СМП, който напоследък придобива популярност, е спешна помощ по линия на спешен практикуващ специалист (Emergency Care Practitioner Scheme (ECP)) в Обединеното Кралство. Във Великобритания Националната здравна служба развива този модел като опит да се промени първичното здравно осигуряване така, че да се увеличи процентът на пациенти, лекувани в домашна обстановка или на мястото на инцидента[12]. В Обединеното Кралство 50% от пациентите, транспортирани с линейка до спешно отделение, се изписват без никакво сериозно лечение[13]. Използването на спешен практикуващ специалист при тези случаи ще редуцира ненужното транспортиране с линейка до спешните отделения.

Националната здравна служба в Обединеното кралство определя спешния практикуващ специалист като здравен работник, който работи в първична доболнична практика по медицински модел с отношението, уменията и знанията да предоставя лечение в доболнични условия, като притежава и определено ниво на автономност[14]. Схемата е направена по такъв начин, че да се подобрят уменията на настоящите парамедици с цел диагностиката, и ако е възможно – лечението, да се осъществяват без транспортирането на пациентите до болница.

Схемата позволява на спешните практикуващи специалисти да вземат автономни клинични решения в техния обхват на компетентност, базирани на концепцията *„верига на оцеляването“*[15] и позволява на парамедиците да развиват техните кариери извън обслужването на линейки при първична помощ и справянето с леки наранявания[12]. Концепцията на „веригата на оцеляването“ е развита за десетилетия на основата на проучвания върху оказването на спешна доболнична помощ при сърдечен арест. Шансът за оцеляване при сърдечен арест се увеличава при предприемане на поредица от действия, които ефективно намаляват смъртността. Тази поредица включва: 1) ранно разпознаване на признаците; 2) незабавно активиране на системата за спешната помощ; 3) незабавна кардиопулмоналнаресусцитация; 4) дефибрилация; 5) интубация; 6) приложение на медикаменти. Тези звена на веригата трябва да се свържат заедно и слабост в някое звено би компрометирала целия процес. Този модел е въведен през 2004г. и продължава да се разраства. Ефективността предстои да бъде напълно оценена, но първоначалните данни са окуражаващи.

Съществуващите национални системи за СМП имат различни специфични особености, но всички наподобяват по един или друг начин на основните модели системи за СМП. Целта на всички системи на СМП е да отговарят на местните нужди, тъй като всяко общество има свои различни културни, политически и финансови особености. Изборът на национално приложима ефективна система е труден за решаване въпрос в един непрестанно променящ се свят. Трябва да се отбележи, че използването на различни системи в дадена страна се възприема като недостатък.

Библиография:

1. *Moore L., Measuring quality and effectiveness of prehospital EMS. Prehosp Emerg Care;3(4):325-331, 1999*
2. *Razzak JA, Kellermann AL. Emergency medical care in developing countries: is it worth while? Bull World Health Organ; 80(11):900-905, 2002 142. Sasser S, Varghese M, Kellermann A, Lormand J. Prehospital trauma care system, WHO, 2005*
3. *Sasser S, Varghese M, Kellermann A, Lormand J. Prehospital trauma care system, WHO, 2005*
4. *Martinez R. New vision for the role of emergency medical services. Ann Emerg Med Nov;32(5):594-599, 1998.*
5. *Roudsari BS, Nathens AB, Arreola-Risa C, Cameron P, Civil I, Grigoriou G, etal. Emergency Medical Service (EMS) systems in developed and developing countries, Injury Sep;38(9):1001-1013, 2007*
6. *Huiyi T., A study on prehospital emergency medical service system status in Guangzhou. Hong Kong, thesis: University of Hong Kong; 2007.*
7. *Dick WF. Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system, Prehosp Disaster Med Jan-Mar;18(1):29-35, discussion 35-37, 2003*
8. *Pozner CN, Zane R, Nelson SJ, Levine M. International EMS systems: The United States: past, present, and future. Resuscitation Mar; 60(3):239- 244, 2004*
9. *Arnold JL., International emergency medicine and the recent development of emergency medicine world wide. Ann Emerg Med 33(1):97-103, 1999*
10. *Pan American Health Organization W. Emergency Medical Services Systems. Lessons learned from the United States of America for Developing Countries. Holtermann K-e, editor. Washington D.C: PAHO HQ Library Cataloguing-in-publication; 2003.*
11. *Stout J, Pepe PE, Mosesso VN, Jr. All-advanced life support v stiered-response ambulance systems. Prehospital Emergency Care. [Research Support, Non-U.S. Gov't] Jan-Mar; 4(1):1-6, 2000*
12. *Black JJ, Davies GD, Black JJ, Davies GD. International EMS systems: United Kingdom, Resuscitation;64(1):21-29, 2005*
13. *Volans A., Use and abuse of the ambulance service, Pre-hospital Immediate Care;2:190-192, 1998*
14. *Woollard M. Therole of the paramedic practitioner in the UK. J Emerg Prim Health Care;4(1), 2006*
15. *Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the*

Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. Circulation; 83(5), pp.1832-1847, 1991

16. *Roessler M, Zuzan O. EMS systems in Germany. Resuscitation Jan;68(1):45-49, 2006*
17. *Roudsari BS, Nathens AB, Cameron P, Civil I, Gruen RL, Koepsell TD, etal. International comparison of prehospital trauma care systems, Injury Sep;38(9):993-1000, 2007*
18. *Sacco, W., The Sacco Triage Method. Towson, Maryland, USA, 2012*
19. *Sacco, W., Navin, M., Waddell, R., Fiedler, K., Long, W., &Buckman, R. A new resource-constrained triage method applied to victims of penetrating injury, The Journal of Trauma; Injury, Infection, andCritical Care., 316-325, 2007*
20. *Sasser, S. Fieldtriage in Disasters. Prehospital Emergency Care, 322-323, 2006*
21. *Schultz, C., Koenig, K., &Noji, E., A medical disaster response to reduce imediate mortality after an earth quake. The New England Journal of Medicine, 438-444, 1996*
22. *Ser, S., Davidovich, J., 32 wounded tourists land in Israel following deadly suicide bombing in Bulgaria, Times of Israel, 2012*
23. *Shalamanov D., Popivanov I., Kanev K., Zhivkov I. Medical aspects of decontamination asanelement of the defence against nuclear, chemical and biological agents. Balkan Military Medical Review, Turkey-Ankara; Vol.9; 2; 65-68, 2006.*
24. *Shmuel C. Shapira, Jeffrey S. Hammond, Leonard A. Cole. Essentials of Terror Medicine, 2009.*
25. *Spiteri A. EMS systems in Malta. Resuscitation Feb;76(2):165-167, 2008*
26. *STANAG 2879 Edition 3. Principles of medical policy in the management of a masscasualty situation // Brussels, Belgium, 1998*
27. *STANAG 2122 ed.3 Requirement for training in first-aid, emergency care in combat situations and basichygiene for all military personnel. NATO Standardization Office, Brussels, Belgium, 2011.*
28. *STANAG 2461 (ed.2) The medical management of CBRN casualties - AMedP-7.1, edition A. NATO Standardization Office, Brussels, Belgium, 2017.*
29. *Wellington Free Ambulance Clinical Practice Guidelines Weninger P, Hertz H, Mauritz W. International EMS: Austria. Resuscitation Jun;65(3):249-254, 2005*
30. *STANAG 2546 (ed.1) Allied Joint Doctrine for Medical Evacuation. NATO Standardization Office, Brussels, Belgium, 2017*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

д-р Недялко Григоров д.м.
София 1606, бул.”Г.Софийски”№ 3
Тел: +35929225479, +35929225543
GSM:+359888902548
E-mail: n_grigorov@gbg.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

НИСКО ДОЗИРАНА СПИНАЛНА АНЕСТЕЗИЯ ПРИ 80-ГОДИШЕН ПАЦИЕНТ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС И ПЕРТРОХАНТЕРНО СЧУПВАНЕ НА БЕДРОТО

Вл. Петров, Д. Арабаджиева*, Т. Граматиков*, Й. Андонов***
** Отделение анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ Русе АД*
*** Отделение ортопедия и травматология, УМБАЛ Русе АД*

LOW-DOSE SPINAL ANESTHESIA IN 80-YEAR PATIENT WITH MYASTHENIA GRAVIS AND HIP FRACTURE

Vl. Petrov, D. Arabadzhieva*, T. Gramaticov*, Y. Andonov***
** Department of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT Ruse Ltd*
*** Department of Orthopaedics and Traumatology, UMHAT Ruse Ltd*

РЕЗЮМЕ:

Миастения гравис е хронично автоимунно заболяване, което се причинява от антитела срещу ацетилхолиновите рецептори в нервно-мускулните синапси. Клиничното протичане и тежестта на заболяването са променливи. Представен е случай на 80 годишна жена с миастения гравис и счупване на бедрената кост, при която са приложени две регионални анестетични техники – блок на бедрения нерв с 10 ml 1% лидокаин, с цел обезболяване и облекчаване на позиционирането върху операционната маса, и спинална анестезия с 1.2 ml 0.5% бупивакаин. Не са регистрирани хемодинамични усложнения или промяна в неврологичната находка. Направен е обзор на литературата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ:

Миастения гравис, предоперативна оценка, периоперативни проблеми, обща анестезия, регионална анестезия.

SUMMARY:

Myasthenia gravis is a chronic autoimmune disease caused by antibodies to acetylcholine receptors in neuromuscular synapses. The clinical course and the severity of the disease are variable**.** A case of an 80-year-old woman with myasthenia gravis and a hip fracture is presented. There were used two regional anesthetic techniques - a femoral nerve block with 10 ml of 1% lidocaine in order to relieve pain at positioning on the operating table, and spinal anesthesia with 1.2 ml 0.5% bupivacaine. No haemodynamic complications or change in the neurological findings are recorded. An overview of the literature is made.

KEY WORDS:

Myasthenia gravis, preoperative assessment, perioperative problems, general anesthesia, regional anesthesia.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ:

Жена на 80 години след падане в дома си получава силни болки и невъзможност за движение в областта на дясната тазобедрена става. Постъпва по спешност в отделението по ортопедия и травматология, където е диагностицирано пертрохантерно счупване на бедрената кост.

Пациентката е с установена миастения гравис, за която има определена група инвалидност. Получава постоянна терапия от калимин и метилпреднизолон. Заболяването е започнало на 59-годишна възраст, когато след хрема развива остра двустранна очедвигателна симптоматика с флуктуиращ ход, повлияваща се от антихолинестеразни средства. Предоперативно неврологът консултант констатира миастенен синдром, обхващащ очедвигателните нерви, предимно III-ти черепно-мозъчен нерв, полиневритен синдром от смесен тип, предимно сетивен, по-изразен в долните крайници, арефлексия на долните крайници.

На ЕКГ се регистрира синусов ритъм, чести надкамерни екстрасистоли, ляв преден хемиблок, десен бедрен блок. Поради неспецифична динамика на ЕКГ-образа по предната стена са изследвани сърдечни ензими, които са били в референтните граници.

От лабораторните резултати – хемоглобин 97 g/L, хематокрит 0,30%, биохимични и коагулационни показатели – в норма.

След обсъждане на случая на пациентката и нейните близки е предложено оперативното лечение да се осъществи под спинална анестезия, за което е получено съгласие.

При постъпване в операционния блок, преди преместване от леглото на операционната маса, с цел обезболяване и облекчаване на позиционирането, е извършен блок на бедрения нерв с 10 ml 1% лидокаин. Използван е невростимулатор STIMUPLEX HNS12 (фирма B|Braun) и стимулираща игла на същата фирма с дължина 50 mm. Спиналната пункция е проведена в странично положение върху здравия крак. С медианен достъп на ниво L_{3-4} е инжектиран 1,2 ml 0,5% бупивакаин (фирма Astra Zeneca). Оперативната интервенция (метална остеосинтеза) продължи 75 минути, след което пациентката е преведена в отделение ортопедия и травматология. Интраоперативно не са регистрирани хемодинамични нарушения, изискващи лечение. Пациентката е изписана от болницата на 16-я постоперативен ден с първично зарастнала оперативна рана и свалени конци.

ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА И ОБСЪЖДАНЕ:

От патогенетична гледна точка миастения гравис (МГ) се дължи на налични автоантитела срещу ацетилхолиновите рецептори в нервно-мускулните синапси [5]. Клиничните прояви се обуславят от промени в силата на волевите мускули. Освен локална мускулна атрофия в засегнатите мускули най-често не

са налични други неврологични отклонения.

Според клинични, патологоанатомични и имунологични данни, пациентите с МГ се разделят на четири групи [8]: чиста очна форма; ранно настъпваща (преди 40 годишна възраст) генерализирана МГ; късно настъпваща (след 40 годишна възраст) генерализирана МГ и пациенти с тимом, при които заболяването може да започне във всяка възраст.

Описаната от нас пациентка попада в групата с късно настъпила генерализирана МГ. Характерни за тази група са нисък титър на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори и висока честота на други автоантитела, но не и на други имунни заболявания [8].

Предоперативната подготовка при пациенти с МГ зависи от вида на предстоящата оперативна процедура и изисква добра интердисциплинарна комуникация между невролози, анестезиолози и хирурзи [3, 10]. При пациентите с лош контрол на заболяването от полза може да е предоперативна плазмафереза [3]. Основните проблеми при това заболяване са свързани с дихателната система, риска от следоперативна дихателна недостатъчност и чувствителността към недеполяризиращи мускулни релаксанти [3, 10].

Предхождащите неврологични заболявания, включително МГ, сами по себе си не са абсолютно противопоказание за използване на регионална анестезия – както блокове на периферни нерви, така и спинална/ епидурална анестезия [3, 6, 10, 11, 13, 15]. Необходими са индивидуална оценка на ползата и рисковете от планираната регионална анестетична техника, както и детайлно документиране на неврологичния статус преди и след операцията.

Изборът на локален анестетик в значителна степен е предопределен от антихолинестеразната терапия, провеждана при тези пациенти. Налични са предупреждения, че естерните локални анестетици може да са с удължено време на полуелиминация поради намалена плазмена холинестеразна активност при пациенти, които се лекуват с антихолинестеразни медикаменти [3]. Препоръчва се да се избере амиден локален анестетик [3], който да се приложи в редуцирани дози [3, 13] и ниска концентрация [6], за да се избегне ненужен моторен блок. При обезболяване в акушерството, но не само там, когато е възможно, се препоръчва използване на спинална анестезия, която в сравнение с други регионални техники има предимство, че изисква по-малки дози локален анестетик [3, 14].

Факт е, че МГ засяга скелетната мускулатура, но има съобщения, че може да бъде повлияна и функцията на сърцето. Описани са хистологични промени в миокарда на пациенти с МГ [4, 12], неспецифични ЕКГ промени, включително удължен Q-T интервал, синусова тахикардия, синусова аритмия, десен бедрен блок, неспецифични промени в Т-вълната [4, 7, 12]. Промените са по-чести при пациенти с тимом [12]. Според някои съобщения ЕКГ промените при пациентите с МГ се подобряват или дори изчезват след прилагане на неостигмин или пиридостигмин [4, 9].

Предоперативната кардиографска находка при пациентката от нашия клиничен случай спада към посочените по-горе неспецифични промени. Ние споделяме становището, че в периоперативния период „… много по-чести са леките, хемодинамично маловажни и преходни ритъмно-проводни нарушения.“[1].

В интересен обзор, посветен на функцията на проводната система на сърцето под влияние на бупивакаин и лидокаин [2] се съобщава, че токсичните ефекти на локалните анестетици върху сърдечно-съдовата система са функция на серумното ниво. Има публикации, че високите кръвни нива на локалните анестетици може да повлияят нервно-мускулното предаване [14]. Като отчитаме тези данни считаме, че използваните от нас ниски дози на бупивакаин и лидокаин са били уместни и вероятно са допринесли за липсата на интраоперативни хемодинамични усложнения и липсата на промяна в неврологичния статус след анестезията.

ОБОБЩЕНИЕ:

Пациентите с миастения гравис поставят сериозни предизвикателства пред лекарите анестезиолози. Рисковете в периоперативния период са обусловени основно от възможността за развитие на дихателна недостатъчност. Необходим е индивидуален подход към всеки отделен пациент и отчитане на предстоящата операция, формата и тежестта на заболяването, медикаментите, използване при лечението, както и техните взаимодействия с анестетиците. Комплексният характер на МС налага изграждане на мултидисциплинарен екип, включващ анестезиолози, хирурзи, невролози, кардиолози, рехабилитатори.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. *А. Асенов, Д. Цонева, М. Атанасова, Ст. Хинев. Хемодинамично значими аритмии в периоперативния период в условията на обща анестезия. // Анестезиология и интензивно лечение, 2008, бр. 4, стр. 8-13.*
2. *Д. Бояджиев, И. Смилов и С. Георгиев. Миокардни ефекти на локалните анестетици. // Анестезиология и интензивно лечение, 1998, бр. 1, стр. 59-65.*
3. *Mark Abel and James B. Eisenkraft. Anesthetic Implications of Myasthenia Gravis. // Mount Sinai Journal of Medicine, 2002, Vol. 69, No 1&2, 31-37.*
4. *Ashok PP, Ahuja GK, Manchanda SC, Jalal S. Cardiac involvement in myasthenia gravis. // Acta Neurol Scand. 1983; 68(2):113-20.*
5. *Bianca M. Conti-Fine, Brenda Diethelm-Okita, Norma Ostlie et al. Immunopathogenesis of Myasthenia Gravis; pp 54-91, in Myasthenia Gravis and Related Disorders. Edited by: H. J. Kaminski; Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2003.*
6. *A. Borgeat. Peripheral nerve block in patients with pre-existing neurologic disease. // Periodicum Biologorum 2011, Vol. 113, N 2, 147-150.*
7. *Büyüköztürk K, Ozdemir C, Kohen D. Electrocardiographic findings in 24 patients with myasthenia gravis. // Acta Cardiol. 1976; 31(4):301-5.*
8. *D.A.S. Compston, A. Vincent, J. Newsom-Davis and J.R. Batchelor. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. // Brain (1980), 103, 579-601.*
9. *Furlund Owe J, Skulstad Davidsen E, Eide GE, Gerdts E, Gilhus NE. Left ventricular long-axis function in myasthenia gravis. // J Neurol. 2008 Nov; 255(11):1777-84.*
10. *Thomas Hachenberg and Christine Schneemilch. Anesthesia in neurologic and psychiatric diseases: is there a "best anesthesia" for certain diseases? // Curr Opin Anesthesiol 2014, 27: 394-402.*
11. *James R. Helb, T. T. Horlocker and D. R. Schroeder. Neuraxial Anesthesia and Analgesia in Patients with Preexisting Central Nervous System Disorders. // Anesth Analg 2006; 103: 223–8.*
12. *Hofstad H, Ohm OJ, Mørk SJ, Aarli JA. Heart disease in myasthenia gravis. // Acta Neurol Scand. 1984; 70(3):176-84.*
13. *Julie R. McSwain, J. Wesley Doty, and Sylvia H. Wilson. Regional anesthesia in patients with pre-existing neurologic disease. // Curr Opin Anesthesiol 2014, 27: 538–543.*
14. *S. H. Rolbin, G. Levinson, S. M. Shnider and R. G. Wright. Anesthetic Considerations for Myasthenia Gravis and Pregnancy. // Anesth Analg 1978; 57: 441-447.*
15. *A. Sinha, K. Ahmad and W. Harrop-Griffiths. The use of a vertical infraclavicular brachial plexus block in a patient with myasthenia gravis: effects on lung function. // Anaesthesia, 2001, 56, 165-170.*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Вл. Петров
Отделение Анестезиология и Интензивно Лечение
УМБАЛ Русе АД
Русе, 7002, ул. "Независимост" № 2
Тел. 082 887 487
e-mail: vlpetrov@abv.bg

ДИАГНОСТИЧНО – ЛЕЧЕБЕН ПРОЦЕС ПРИ ПАЦИЕНТ С ОСТРА ТЕЖКА ЕТИЛЕНГЛИКОЛОВА ИНТОКСИКАЦИЯ – РЕАЛНОСТ И КАКВО МОЖЕМ ДА ПОДОБРИМ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

Нейкова-Василева, Людмила[1]; Рамшев, Никола[2]
[1]Клиника „Спешна токсикология“, Военномедицинска академия – гр. София;
[2]Клиника Интензивна Терапия, Военномедицинска академия – гр. София

DIAGNOSTIC AND HEALING PROCESS AT A PATIENT WITH ACUTE SEVERE ETHYLENE GLYCOL INTOXICATION - A REALITY AND WHAT WE CAN IMPROVE (CLINICAL CASE)

Neykova-Vasileva, Lyudmila[1], Ramshev, Nikola[2]
[1]Emergency Toxicology Clinic, Military Medical Academy – Sofia;
[2] ***Clinic of intensive therapeutic care, Military Medical Academy – Sofia***

Резюме:

Разглеждаме клиничен случай на пациент с остра, тежка етиленгликолова интоксикация, постъпил в спешен токсикологичен кабинет. Поради рязкото влошаване на клиничните симптоми, се взе решение диагностично-лечебния процес да продължи в противошокова зала на Военномедицинска академия (ВМА) – София.

Цел: Да се анализира и оцени организацията на работа в спешен токсикологичен кабинет и в спешния център на ВМА, при работа с пациент в критично състояние. Да се направят изводи и да се анализират проблемите в спешното звено.

Методи: Използват се документален и логически анализи.

Изводи:

1. Дежурните екипи в спешен токсикологичен кабинет и в спешния център се сблъскват с трудности в диагностично–лечебния процес, които забавят и затрудняват работата им**.**
2. Обикновено при пациент с остра, тежка интоксикация диагностичният и лечебен процес се провеждат паралелно.
3. От изключително значение е поддържането на основните жизнени функции.
4. Клиниката по интензивна терапия (КИТ) е логичното звено, в което се настаняват токсикологично болните, преминали през противошокова зала, които изискват интензивни грижи и мониториране на основните жизнени показатели.

Форма: клиничен случай

Ключови думи: остро, тежко отравяне, етиленгликолова интоксикация, диагностично – лечебен процес, спешен център, противошокова зала, остра бъбречна недостатъчност, анурия, хемодиализна депурация.

Summary:

We are considering a clinical case of a patient with acute severe ethylene glycol intoxication who has entered an emergency toxicology consulting room. The clinical symptoms sharply got worse and we decided that the diagnostic and healing process should been continued in the resuscitation room of the Military Medical Academy (MMA) - Sofia.

Aim: To analyze and evaluate the organization of work in the emergency toxicological consulting room and in the emergency center of the Military Medical Academy, when working with a patient in a critical condition. To make conclusions and to analyze the problems in the emergency unit.

Methods: Documentary and logical analysis are used.

Conclusions:

1. The teams on duty in the emergency toxicological consulting room and in the Emergency unit face difficulties in the diagnostic and healing process. This slows down and bothers their work.
2. Usually, when there is a patient with acute severe intoxication, the diagnostic and healing process are carried out together.
3. It is essential to support the basic life functions.
4. The clinic of intensive therapeutic care (CITC) is the logical choice for hospitalization of the patients with poisoning who have gone through the resuscitation room, and who require intensive care and monitoring of the basic life signs.

Form: Clinical Case

Key Words: acute severe intoxication, ethylene glycol intoxication, diagnostic and healing process, Emergency unit, resuscitation room, acute renal failure, anuria, chemodialysis depupation.

ВМА разполага с един от най–натоварените спешни центрове в София.Чести са случаите на пациенти, търсещи медицинска помощ в него, в следствие на: остър коронарен синдром (ОКС), съчетани и политравми (най–вече след пътнотранспортно произшествие и височинна травма), хеморагии и хеморагичен шок, безсъзнателно състояние (кома), кардиогенен шок, анафилаксия [1].

Чести са случаите и на пациенти с тежки остри екзогенни интоксикации, при които са нарушени основни жизнени функции и показатели – със сърдечно-съдова, дихателна и остра бъбречна недостатъчност, коматозни състояния, екстремна метаболитна ацидоза и др. Тези болни са обект на токсикологичните екипи, но в диагностично – лечебния процес участват и екипите на Отделението за Спешна медицинска помощ [1] и на останалите звена на спешния център на МБАЛ-София, ВМА (противошокова зала, спешен хирургичен, неврологичен, травматологичен и неврохирургичен кабинети, кабинети за образна диагностика, клинична (ПКК и биохимични показатели) и токсикохимическа лаборатории, и др.). Не са редки случаите, в които анамнезата е инсуфициентна (все още не е въведено електронно здравно досие), често пациентите са с неустановена самоличност.

Представяме случай от клиничната практиката на спешен токсикологичен кабинет и колаборацията ни с останалите звена на спешния център във ВМА-София:

На 06.04.2018 г. около 08.40 часа в спешен токсикологичен кабинет на ВМА постъпва 71-годишен пациент от мъжки пол. Същият е докаран от екип на ЦСМП, намерен е в безпомощно състояние на улицата – сомнолентно-сопорозно състояние, с тахипнея и тахикардия [2].

В спешен токсикологичен кабинет са снети оскъдни анамнеза и статус на пациента. По данни, от самия болен и транспортиращия го екип, е погълнал *неустановено количество* антифриз (етиленгликол, EG) със суицидна цел. Няма обективни данни за час на приема, съпътстваща патология, пациентът е без лични документи.

Статус при постъпване в спешен токсикологичен кабинет: увредено общо състояние; сомнолентно-сопорозен; мидриатични зеници, еднакви, нистагъм не може да се изследва; кожа – суха, настръхнала; ДС – тахипнея с проведени шумове от ГДП, везикуларно дишане; ССС – РСД, АН 135/95, Fr – 86/мин.; Корем – мек, палпаторно неболезнен. Крайници – без отоци, дясна колянна става – с травмени промени; глава – с повърхностра екскориация и хематоми в областта на челото и носа [2].

Липсата на документ за самоличност създава трудности в идентифицирането и снемането на анамнеза, както и издирването (за съдействие) на близки на пострадалия. Във ВМА-София, в подобна ситуация, участва оперативен дежурен (ОД) по МВР. В конкретния казус, с негово съдействие, бе потвърдена самоличността на болния, издириха се роднини (дъщеря) и се събра обективна анамнеза. Установи се, че това е втори опит за самоотравяне (първият с медикаменти преди 3 - 4 години). Проведени са неколкократни коронародилатации, има съпътстваща артериална хипертония (АХ), „уголемено“ сърце; операция от херния, нефректомиран.

От стартирания клинико-лабораторен скрининг: взети кръв и урина за токсико-химически анализ (ТХА); артериална кръв за АКР. Алкално-киселинните показатели съответстваха на екстремна, тежка метаболитна ацидоза.

В хода на диагностично-лечебния процес настъпи влошаване на състоянието на болния (сопор към кома), което наложи диагностично-терапевтичния процес да продължи в противошокова зала на ВМА.

Превеждането в противошокова зала предполага редица предимства (както за болния, така и за токсикологичния екип), при диагностицирането и поддържането на основните жизнени параметри на болни в тежко и критично състояние. Спешен токсикологичен кабинет функционално се обслужва от дежурния персонал в клиника „Спешна токсикология“, където има един дежурен лекар, често само една медицинска сестра и един санитар.

Клиниката е разположена на 11 етаж, спешен токсикологичен кабинет – на (-1) етаж. Медицинската обработка, на токсикологичните болни, се извършва, най-често от дежурния лекар и санитар. Взетите биологични материали за изследване (най-често кръв, в съответните вакутейнери) се носят от санитаря до лабораторните звена на 2-ри етаж, което отнема време (5-10 мин.). Рентгенологичният кабинет е на 1-ви етаж, което допълнително отнема 10-15-20 мин. и удължава времето за диагностика.

Превеждането на критично болен в противошокова зала скъсява диагностично-терапевтичния протокол: в противошокова зала се правят рентгенографии с подвижен апарат – Кугел; в залата има апарат за кръвно-газов анализ; в медицинската обработката на пациента се включват реаниматор и реанимационна сестра, които мониторират и поддържат основните жизнени показалети (АН, пулс, сатурация), поставят периферен венозен път (или централен), започват се вливания на монозахаридни и/или водносолеви разтвори, при необходимост пациентът се интубира с цел поддържане на проходими дихателни пътища, обдишване, предпазван е от регургитация и аспирация. Своевременно се организират и провеждат консултации с други специалисти. Задължително се прави ЕКГ и болния се консултира с терапевт от отделение “Спешна медицинска помощ”[3].

Всички тези „предимства“ на противошокова зала позволиха навременно лабораторно изследване. От лабораторните изследвания, при приемането, се установиха: ***креатинин*** – 224.0 µmol/l ; урея – 4.7 mmol/l (норма до 8.2 mmol/l); ***CRP*** – 34.9 mg/l (норма до 5 mg/l); ***серумна глюкоза*** – 7.41 mmol/l (норма до 6.0 mmol/l); електролити: в норма. Пациентът бе с ниски стойности на ***Hв*** (хемоглобин) – 92.0 g/l, ***RBC*** (еритроцити) – 3.32; данни за дислипидемия; останалите показатели - без груби отклонения от референтните стойности.

При токсикохимическото изследване на кръв/урина са установи сериозно завишаване (***летална концентрация***) на етиленгликол в кръвта – 3419 mg/ml ; в урината – 10 компонентен имуно-тест (ИТ) – отрицателен, ГХ/МС се идентифицират трамадол и метаболити, етиленгликол и метаболити. В табл. 1 е представена динамиката в кръвните нива на етиленгликола (EG) и антидота етанол (C_2H_5OH, EtOH):

Табл. 1: Резултати от ТХА.

Ден	Етиленгликол в кръв [mg/ml]	EtOH в кръв [g/l]
При постъпването	3419	Не се открива
1-ви ден, след хемодиализа (ХД)	2138	2.0
2-ри ден, преди ХД	1168	2.4
3-ти ден, преди ХД	404	1.2
4-ти ден, преди ХД	18	0.3
5-ти ден, преди ХД	Не се открива	0.2

Поради задълбочаване на клиничната симптоматика (коматозно състояние, затруднено дишане и интубация, срив на хемодинамиката) и влошаване на лабораторните показатели, пациентът бе настанен за интензивно лечение и мониториране на основните жизнени функции в Клиника интензивна терапия (КИТ) [4].

Не са редки случаите, в които има съчетание на два и повече патологични процеса (особено при възрастни пациенти). В представения случай има съчетаване на един бъбрек (болният е нефректомиран) и нефротоксичността на погълнатата нокса [5].

В терапевтичната схема бяха включени:

1. Депурация на входна врата (стомашна промивка) и на хуморална среда (хемодиализен метод). В рамките на 24 часа бяха проведени 2 процедури за екстракорпорално очистване, с добър терапевтичен ефект, поради високо леталната кръвна концентрация на токсичния агент [6].

Като антикоагулант използвахме хепарин. Извършихме общо 6 последователни процедури (в рамките на 5 дни) - целта беше чрез метода на дифузията и конвекцията, използвайки концентрационния градиент и този на налягането да постигнем очистване на токсичната нокса (EG) и метаболити. На 5-я ден се постигна елиминиране на токсичната нокса, но остана тежката ОБН, налагаща по-нататъшни ХД.

2. Антидотна терапия с два компонента: EtOH с компетитивно действие спрямо EG за ензима алкохол-дехидрогеназа (намалява се синтеза на токсичните метаболити) и Calcium gluconicum като антидот на метаболита калциев оксалат - amp. 10% 10 ml , i.v. на 4-6-8 часа. Калциевият глюконат компенсира възникващата на по-късен етап хипокалциемия [7].

3. Корекция на екстремната метаболитна ацидоза: според показателите на АКР – интравенозно $NaHCO_3$ amp. 8,4% 20 ml. Алкализиращата терапия продължава през общотоксичния и целия ренометаболитен стадий; чрез нея се създава протекция срещу токсичната агресия на метаболитите и се повишава детоксичният ефект на диализната депурация [8].

Интравенозните електролитни вливания са необходими и за поддържане на адекватната уринна секреция. Трябва да бъде внимателно мониторирана и при развитието на ОБН, вливането на течности трябва да бъде контролирано внимателно, за да не настъпи хиперволемия [9].

4. Кортико-препарати – метилпреднизолон в стандартна доза;

5. Антибиотична терапия - превантивно при депресията на ЦНС и срещу наслояване на инфекциозно-възпалителни усложнения от страна на бял дроб, бъбреци и др., съобразена с бъбречната функция, а при необходимост - дихателна реанимация с кислород и интубация.

Симптомотично лечение: гастропротектори – H_2 – рецепторни антагонисти в обичайни дози; хепато- и церебро- протективна терапия; кардиотоници – според показанията.

На 21-я ден от хоспитализацията се установиха данни за трахео-езофагеална комуникация (диета 0, консервативна терапия, отведена НГС).

На 23-я ден се възстанови спонтанната диуреза и се прекратиха хемодиализните процедури. В хода на лечението се постигна и временно подобрение на съзнанието на пациента, но не се възстанови пълноценното спонтанно дишане и болният остана интубиран. В последствие се развиха прояви на белодробно възпаление (Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium), клинични, лабораторни и микробиологични данни за сепсис (от Enterococcus faecium + NFGNR), с повторно влошаване на състоянието и съзнанието (кома), с оформяне на многоорганна недостатъчност. На 25-я ден от болничното лечение, пациентът разви картина на септичен шок (рефрактерна хипотония и ниско ЦВН) и въпреки двукратната кардио-пулмонална ресусцитация, се регистрира екзитус леталис.

Изводите от представения клиничен случай обхващат няколко аспекта:

Дежурните екипи в спешен токсикологичен кабинет и в спешния център се сблъскват с трудности в диагностично – лечебния процес, които забавят и затрудняват работата им**.** Обикновено при пациент с остра тежка интоксикация, диагностичният и лечебен процес се провеждат паралелно.

От изключително значение е поддържането на основните жизнени функции. Чести причини, при етиленгликоловите интоксикации, водещи до спешно състояние на пациента са: безсъзнателно състояние (кома), шокови стойности на артериалното налягане, тежки нарушения в алкално-киселинното равновесие, дихателната, сърдечно-съдова, бъбречна недостатъчност.

Пациент, постъпил в спешен токсикологичен кабинет или спешен център, без лични документи, създава затруднения в снемането на анамнеза, както и издирването на близките му. Този проблем успешно е решен чрез дежурствата на ОД по МВР във ВМА-София.

В терапевтичния план съществуват рискови фактори. Едната група са факторите, свързани с лечението: вид и дози на токсичната нокса, методи на лечение (инвазивни – диализни методи) и др. Втората група са факторите, свързани с пациента: възраст, наличие на сърдечно-съдови (АХ, сърдечна недостатъчност) и други заболявания (хронични бъбречни и/или чернодробни заболявания) и т.н.

Липсата на електронно здравеопазване, при пациент в критично състояние, не позволява анамнеза за придружаващата патология и амбулаторния прием на медикаменти, които могат да имат решаващо значение за състоянието му. Наличието на електронно здравеопазване, с база данни за придружаваща патология и прием на медикаменти, би улеснило токсикологичния екип.

Съществено е да се отбележи, че може да има съвпадение на две болестни състояния (взаимно потенциращи се) при един и същ болен, което влошава прогнозата за изхода при пациента.

Това е основание за тясна колаборация между токсиколозите и екипите в спешното звено (шокова зала, СМП и др. структури), КИТ и диализен център. Скъсява се диагностичната процедура, което е от важно значение за гарантиране на успешно и надеждно лечение.

Клиниката по интензивна терапия (КИТ) е логичното звено, където се настаняват токсикологично болните, преминали през противошокова зала, които изискват интензивни грижи и мониториране на основните жизнени показатели. Подчертава се необходимостта от проследяване на състоянието и повтарянето на изследванията, с оглед провеждане на адекватно лечение.

Библиография:

1. *Григоров, Н. и колектив. Диагностично – лечебен процес при пациент, изискващ интензивна грижа в Спешния център на ВМА, сп. Анестезиология и интензивно лечение. Год. XLVII 2018 - КН.1, ISSN 1310-4284 УДК617-089.5, "Амадеус Принт" ЕООД, www.amadeuscom.com; стр.7-9;*
2. *Вътрешен архив на ВМА;*
3. *Григоров, М.; Мазнев, Ив. – Спешни състояния при вътрешните болести, 2013;*
4. *Иванов, Н.; Колев, Н. Интензивна терапия при вътрешните болести, IP Bulgaria, София, 2007 год.;*
5. *Григоров, Н. и колектив. Случай на пациент с остър коронарен синдром (ОКС) в Спешния център на ВМА, сп. Анестезиология и интензивно лечение. Год. XLVII 2018 - КН.1, ISSN 1310-4284 УДК617-089.5, "Амадеус Принт" ЕООД, www.amadeuscom.com; стр.30-31;*
6. *J. Chanard, Biocompatibility of haemodialysis membranes: the role of adsorption, Nephrologie 2003; 24(7): 359-65;*
7. *Александров, Н., Миланов, М. - Клинична и специална токсикология. // Военно издателство, София, 1991; стр. 233-235;*
8. *The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. (2009, Octonber 22). Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. The New England Journal of Medicine, 361, 1627 – 1238;*
9. *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients. (2008, June 4). A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Critical Care,12(3),p.1-7.*

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

д-р Людмила Нейкова-Василева
София 1606, бул."Г.Софийски" № 3
Тел: +359/29225026,
GSM:+359888857116
E-mail: laneykova@abv.bg