

*На правах рукописи*

**РУДНИК**

**Евгений Николаевич**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТРАТЕГИЙ ИНТЕНСИВНОЙ  
ТЕРАПИИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО  
СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ**

**14.01.20 – Анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Екатеринбург – 2019**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Белкин Андрей Августович**

**Официальные оппоненты:**

**Савин Иван Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко».

**Солодов Александр Анатольевич** — доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе Университетской клиники «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова».

**Ведущая организация**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019г. в «\_\_\_» часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета <http://www.usma.ru>, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: [www.vak.minobrnauki.gov.ru](http://www.vak.minobrnauki.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н, профессор



**Руднов  
Владимир Александрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Церебральный ангиоспазм (ЦА) является важной причиной неблагоприятного исхода нетравматического субарахноидального кровоизлияния (САК), включающего смертность и тяжелую инвалидизацию (Рейхерт, Л.И. с соавт. 2014). В течение длительного времени у пациентов с САК для профилактики развития отсроченного неврологического дефицита и лечения ЦА применялась 3-Н терапия, которая включала гемодилюцию, индуцированную гипертензию, гиперволемию. Первые буквы англоязычной транскрипции этих компонентов (hypervolemia, hypertension, hemodilution) послужили основой названия методики triple-N therapy (Francoeur C.L., 2016; Loan J.J.M., 2018; Okazaki T., 2018)

Гипердинамическая терапия должна была улучшить результаты лечения осложненных форм САК и снизить количество неблагоприятных исходов. Однако ее применение часто сопровождали осложнения, которые нивелировали ожидаемый эффект и ухудшали состояние пациента (Drevet C.M., 2017; Oddo M., 2018; Sakr Y., 2016). Данные противоречия нашли свое подтверждение в рекомендательном протоколе лечения САК АНА/ASA в 2012 году (Connolly E.S., 2012). В опубликованных рекомендациях изменился подход к 3-Н терапии. Стратегии инфузионной терапии направлены на коррекцию и поддержание нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики (Connolly E.S., 2012).

Тем не менее, в настоящее время нет единого мнения о проведении 3-Н терапии, некоторые руководства и рекомендательные протоколы допускают ее профилактическое использование (Dankbaar J.W., 2010; Drevet C.M., 2017; Loan, J.J.M., 2018; Sakr Y., 2016). В специальной медицинской литературе отсутствуют данные о сравнительной оценке эффективности гипердинамической терапии и стратегии поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики у пациентов с САК. Не представлены данные об анализе частоты осложнений гипердинамической терапии в сравнении со стратегией поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

Таким образом, актуальным и целесообразным является проведение сравнительной оценки клинической эффективности и безопасности различных стратегий интенсивной терапии (ИТ) нетравматического САК у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

## **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием с помощью оптимизации стратегии ИТ, направленной на поддержание нормоволемии и ключевых параметров гемодинамики в пределах физиологических значений.

## **Задачи исследования**

1. Разработать критерии балльно-рейтинговой оценки агрессивности интенсивной терапии САК.
2. Провести сравнительную оценку агрессивности 3–Н терапии и стратегии поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с нетравматическим САК.
3. Оценить клиническую эффективность и безопасность 3–Н терапии и стратегии поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.
4. Разработать оригинальный алгоритм интенсивной терапии САК в зависимости от степени выраженности церебрального ангиоспазма.

## **Научная новизна исследования**

Впервые показано, что критериями агрессивности интенсивной терапии пациентов ОРИТ с нетравматическим САК являются: применение антагонистов кальция, гемодилюция, гиперволемия, индуцированная гипертензия, умеренная седация по RASS – 1-3 балла, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), глубокая седация по RASS – 4-5 баллов, гипертоническая дегидратация, гипотермия, декомпрессивная краниотомия.

Доказано, что агрессивность 3–Н терапии существенно выше агрессивности стратегии поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

Впервые доказано, что стратегия поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики является клинически более эффективной, чем гипердинамическая терапия.

Впервые установлено, что у пациентов, которым проводилась 3–Н терапия, риск развития осложнений (острое легочное повреждение, отек мозга, инфекционные осложнения) выше, чем у пациентов, которым применялась

стратегия поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Внедрение в практику критериев оценки агрессивности интенсивной терапии САК позволяет:

1. Прогнозировать риски развития осложнений, таких как отек мозга, отек легких, нарушения гемостаза, вентилятор-ассоциированная пневмония, инфекция кровотока, венозные тромбоэмболические осложнения.

2. Оригинальный алгоритм минимально достаточной агрессивности ИТ позволил снизить количество осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи, и улучшить результаты лечения пациентов с САК.

3. Внедрение в практику оригинального алгоритма ИТ пациентов с САК позволяет снизить частоту применения методов инвазивного мониторинга гемодинамики.

### **Методология и методы исследования**

Проведенное исследование выполнено на основании комплексного подхода с использованием методов: клинического, инструментального, аналитического, статистического. Соответственно фазам научного исследования поэтапно изучены источники по исследуемой проблеме, степень ее разработанности и актуальности, определены его дизайн, концепция, предмет и субъекты. Выводы и рекомендации сформулированы на основе методологии доказательной медицины.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Гипердинамическая 3–Н терапия церебрального ангиоспазма не продемонстрировала очевидной клинической эффективности.

2. Проведение гипердинамической терапии при лечении САК, осложненного церебральным вазоспазмом, увеличивает риск развития интракраниальных и экстракраниальных осложнений.

3. Стратегия интенсивной терапии, направленная на поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики, является методом выбора у пациентов ОРИТ с нетравматическим САК.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад диссертанта в исследование состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационной работы. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Разработаны критерии балльно-рейтинговой оценки агрессивности интенсивной терапии нетравматического субарахноидального кровоизлияния. Динамическое обследование больных в острейшем и остром периодах нетравматического САК, вплоть до раннего восстановительного периода, статистическая обработка и анализ полученных данных выполнялись лично или под непосредственным руководством автора. Исследование по оценке агрессивности интенсивной терапии и ее осложнений у пациентов с нетравматическим САК проводилось автором самостоятельно на базе отделения анестезиологии и реанимации нейрохирургического корпуса МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург.

### **Степень достоверности**

Степень достоверности полученных результатов определяется репрезентативным объемом выборки (380 пациента с нетравматическим САК), выбранным научным дизайном исследования, использованием адекватных, точных клиничко-функциональных методов и современного аппарата статического анализа.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработан алгоритм ограничения агрессивности интенсивной терапии в зависимости от выраженности церебрального ангиоспазма САК.

Стратегия поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики при лечении пациентов с нетравматическим САК внедрена в клиническую практику ОАР № 3 МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург.

### **Апробация работы**

Материалы работы представлены на научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2014. Европа–Азия» (Екатеринбург, 2014); II заседании общества нейрохирургов «Сосудистая хирургия» Нейрохирургического фестиваля «Времена года. Осень 2014» (Екатеринбург, 2014); международном конгрессе «Рунейро-2014» (Санкт–Петербург, 2014); международном конгрессе «Рунейро-2015» (Тюмень, 2015); научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2018. Европа–Азия»

(Екатеринбург, 2018); IV конференции Европейского Общества Инсульта (European Stroke Organisation Conference) (Гётеборг, 2018).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 78 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя использованной литературы, включающего 17 русскоязычных и 39 иностранных источника. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 12 рисунками. Список литературы содержит 17 отечественных и 39 зарубежных источников.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ 380 случаев лечения пациентов с нетравматическим САК в остром периоде, госпитализированных в отделение нейрореанимации МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург. В первую группу входили 187 пациентов, которые получали 3-Н терапию, во вторую – 193 пациента, стратегия интенсивной терапии которых была направлена на поддержание нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

При оценке демографических характеристик было установлено, что возраст пациентов был приблизительно одинаковым и составил в группе 1 –  $49,4 \pm 12,6$  лет, а в группе 2 –  $49,3 \pm 12,4$  года.

В группе 1 преобладали пациенты мужского пола (55,1%), тогда как в группе 2 было больше женщин (55,4%). Анализ с помощью  $\chi^2$ -критерия показал наличие статистически значимых различий между группами по этому признаку ( $p = 0,040$ ).

На момент госпитализации пациенты оценивались по формализованным клиническим шкалам Hunt-Hass, уровень сознания – по шкале ком Глазго, уровень седации – по шкале RASS. Неврологический дефицит определялся по шкалам NIHSS и FOUR. По рентгенологической шкале Fisher проводилась визуальная оценка тяжести субарахноидального кровоизлияния.

Между группами не было выявлено статистически значимых различий по тяжести состояния, проявлений неврологического дефицита, уровня сознания, тяжести САК, определяемой по различным шкалам (Таблица 1).

Таблица 1 — Оценка исходной тяжести пациентов по шкалам

Шкала		Группа 1	Группа 2	P ( $\chi^2$ )
Шкала Hunt-Hass	М	2,3	2,4	0,359
	95 ДИ	(2,2; 2,4)	(2,3; 2,5)	
Шкала Fisher	М	3,0	2,8	0,128
	95 ДИ	(2,9; 3,2)	(2,6; 3,0)	
Шкала Glasgow	М	13,9	13,8	0,447
	95 ДИ	(13,4; 13,9)	(13,6; 14,0)	
Шкала FOUR	М	13,9	13,9	0,498
	95 ДИ	(13,5; 14,2)	(13,5; 14,3)	
Шкала RASS	М	- 0,7	- 0,7	0,777
	95 ДИ	(- 0,9; - 0,5)	(- 0,8; - 0,5)	
Шкала NIHSS	М	11,9	11,7	0,198
	95 ДИ	(10,9; 12,9)	(10,5; 12,9)	

После проведения диагностики САК и верификации аневризматического кровоизлияния первоочередные мероприятия были направлены на выполнение облитерации ЦА. Из 380 пациентов с САК 326 пациентам (85,8%) были выполнены операции по окклюзии церебральной аневризмы.

В группе 1 прооперировано 163 пациента из 187, в группе 2 было прооперировано 163 больных из 193. При оценке хирургической тактики не было выявлено существенных различий между группами. Пациентам обеих групп одинаково часто проводились оперативные вмешательства, направленные на окклюзию аневризмы.

Проведен анализ интракраниальных осложнений в популяции пациентов с САК. Было установлено, что группе 1 в 23% случаев кровоизлияние приводило к формированию внутримозговых гематом; в 42,3% сопровождалось прорывом крови в желудочковую систему; развитие гидроцефалии при нетравматическом САК происходило в 41,7% случаев.

В группе 2 паренхиматозное кровоизлияние встречалось у 24,4% пациентов, вентрикулярное – у 38,3%, гидроцефалия осложняла течение САК в 36,8% случаев.

Полученные данные показывают одинаковую частоту интракраниальных осложнений, что подтверждает однородность пациентов в обеих группах по тяжести проявлений САК (данные представлены в таблице 2).

Таблица 2 — Интракраниальные осложнения САК

Вид осложнения	Группа 1	Группа 2	P ( $\chi^2$ )
Паренхиматозное кровоизлияние	43/187 (23,0%)	47/193 (24,4%)	0,756
Вентрикулярное кровоизлияние	79/187 (42,3%)	74/193 (38,3%)	0,438
Гидроцефалия	78/187 (41,7%)	71/193 (36,8%)	0,326

Одним из проявлений тяжести САК являлось развитие нейроэндокринных осложнений, включающих стрессовую гипергликемию, нарушения электролитного состава и осмолярности сыворотки. Было установлено, что синдром церебральной потери соли в группе 1 был зарегистрирован в 17,1% случаев, а в группе 2 – в 19,7%.

Стрессовая гипергликемия, требующая коррекции введением инсулина, чаще встречалась в группе 1 (18,2%), в группе 2 инсулинотерапия проводилась в 13% случаев.

Гиперосмолярное состояние в группе 1 зарегистрировано в 38,5% случаев, а группе 2 – в 33,2%. Проведенный анализ частоты развития нейроэндокринных осложнений не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах (Таблица 3).

Таблица 3 — Частота нейроэндокринных осложнений в двух группах

Нейроэндокринные осложнения	Группа 1	Группа 2	P ( $\chi^2$ )
Несахарный диабет	4/187 (2,1%)	6/193 (3,1%)	0,751
Сольтертяющий синдром	32/187 (17,1%)	38/193 (19,7%)	0,517
Стрессовая гипергликемия	34/187 (18,2%)	25/193 (13,0%)	0,159
Гиперосмолярность	72/187 (38,5%)	64/193 (33,2%)	0,286

Основным признаком развития отсроченного неврологического дефицита является ЦА, для регистрации которого применялись ультразвуковые и рентгенологические методики обследования пациентов в обеих группах.

В группе 1 из 187 больных ультразвуковая транскраниальная доплерография (УзТКДГ) проведена 165 пациентам. При оценке церебрального кровотока методом слепого доплера было установлено, что ЦА в различной степени выраженности встречался у 124 пациентов, что составляет 75,2% от числа обследованных. В группе 2 УзТКДГ проведена 156 пациентам из 193,

церебральный спазм в разной степени тяжести встречался у 130 пациентов или 83,3% от обследованных.

При проведении компьютерной томографической ангиографии (КТА) в обеих группах ЦА регистрировался с одинаковой частотой: в группе 1 – 50%, в группе 2 – 58,1%. В единичных случаях, по техническим причинам для идентификации аневризмы и регистрации спазма проводилось магнитно-резонансное ангиографическое исследование, при котором спазм регистрировался одинаково часто в обеих группах.

Для выявления перфузионных нарушений в обеих группах проводилась контрастная перфузионная компьютерная томография (ПКТ), при которой установлено, что нарушения перфузии у обследованных пациентов в группе 1 встречались в 83,7%, а в группе 2 – 69,6%. Данные различия не являлись статистически значимыми, и это обусловлено тем, что в группе 1 ПКТ выполнена меньшему количеству пациентов с клиническими проявлениями ЦА (23%), а в группе 2 церебральная перфузия исследовалась чаще, у 69 пациентов (35,8%). Пенумбра (снижение объемного кровотока ниже 20 мл/100 г/мин) была выявлена у 32,6% пациентов группы 1 и 33,3% пациентов группы 2.

При проведении церебральной селективной ангиографии 42 пациентам группы 2 церебральный ангиоспазм был выявлен у 18 пациентов, в 42,9% случаев. Различия между группами были по частоте диагностики ишемии, по данным КТ ( $p = 0,001$ ) и по степени выраженности перфузии, по данным ПКТ ( $p = 0,002$ ). Описательная статистика данных по частоте фиксации появления спазма приведена в таблице 4.

Таблица 4 — Частота регистрации ангиоспазма у пациентов двух групп

Показатель	Группа 1 N = 187	Группа 2 N = 193	P ( $\chi^2$ )
УзТКДГ спазм	124/165 (75,2%)	130/156 (83,3%)	0,595
КТА спазм	54/108 (50,0%)	54/93 (58,1%)	0,253
МРА спазм	7/11 (63,6%)	9/13 (69,2%)	0,772
КТ ишемия	96/183 (52,5%)	68/191 (35,6%)	0,001
МР-диффузия: Нарушения диффузии Признаки ишемии	10/18 (55,6%) 3/18 (16,7%)	22/40 (55,0%) 2/40 (5,0%)	0,337
ПКТ: Гипоперфузия Олигемия Пенумбра Ишемия	10/43 (23,3%) 3/43 (7,0%) 14/43 (32,6%) 23/43 (53,5%)	21/69 (30,4%) 7/69 (10,1%) 23/69 (33,3%) 20/69 (29,1%)	0,070
ЦСА спазм	10/28 (35,7%)	18/42 (42,9%)	0,550

Для определения тяжести проявлений церебрального ангиоспазма проведена сравнительная оценка степени его выраженности по результатам УзТКДГ и ПКТ. Данные, представленные в таблице 5, показывают, что церебральный ангиоспазм в обеих группах встречался одинаково часто ( $p = 0,138$ ). Группы были сопоставимы по степени выраженности ЦА по данным УзТКДГ. При ПКТ установлено, что пациенты обеих групп сопоставимы по тяжести нарушения церебральной перфузии ( $p = 0,070$ ).

Таблица 5 — Выраженность ЦА по данным ТКДГ и ПКТ

Показатель	Группа 1 N = 187	Группа 2 N = 193	P ( $\chi^2$ )
Степень нарушения УзТКДГ:			
ЦА не зарегистрирован	41/164 (25,0%)	26/156 (16,7%)	0,138
ЦА легкой степени	52/164 (31,7%)	44/156 (28,2%)	
ЦА средней степени тяжести	46/164 (28,1%)	59/156 (37,8%)	
ЦА тяжелой степени	25/164 (15,2%)	27/156 (17,3%)	
Оценка ПКТ:			
Нарушений ЦП не выявлено	7/43 (16,3%)	21/69 (30,4%)	0,070
Признаки гипоперфузии	10/43 (23,3%)	21/69 (30,4%)	
Признаки олигемии	3/43 (7,0%)	7/69 (10,1%)	
Признаки некроза(ишемия)	23/43 (53,5%)	20/69 (29,0%)	
Пенумбра	15/45 (33,3%)	20/64 (31,3%)	0,819

Таким образом, после проведения оценки демографических показателей, исходного клинического состояния пациента, тяжести САК были установлены достоверные различия только по половому составу пациентов в группах. Однако по другим базовым характеристикам не было выявлено статистически значимых различий.

Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести кровоизлияния и исходной тяжести неврологического дефицита на момент госпитализации. Между группами не было выявлено статистически значимых различий по тяжести основного заболевания, определяемой по различным шкалам.

При проведении оценки структуры осложнений САК было установлено, что интракраниальные и экстрацеребральные осложнения встречались одинаково часто в обеих группах и не являлись определяющими в выборе стратегии ИТ.

Церебральный ангиоспазм и перфузионные нарушения подтверждены в обеих группах методами УзТКДГ и ПКТ. Тяжесть ангиоспазма, по данным

УзТКДГ, и степень перфузионных нарушений, по данным ПКТ, были сопоставимы.

### Критерии оценки агрессивности интенсивной терапии

Для интегрального анализа агрессивности проводимой терапии предложены критерии балльно-рейтинговой оценки, которые учитывали использование основных компонентов интенсивной терапии осложненного ЦА субарахноидального кровоизлияния. Критериями оценки агрессивности ИТ являлись: применение антагонистов кальция, гемодилюция, инфузионная терапия, индуцированная гипертензия, умеренная седация по RASS – 1-3 балла, искусственная вентиляция легких, глубокая седация по RASS – 4-5 баллов, гипертоническая дегидратация, гипотермия, декомпрессивная краниотомия. Каждому из компонентов присвоен 1 балл. Агрессивность ИТ определялась простой суммой баллов на основании анализа проводимой терапии.

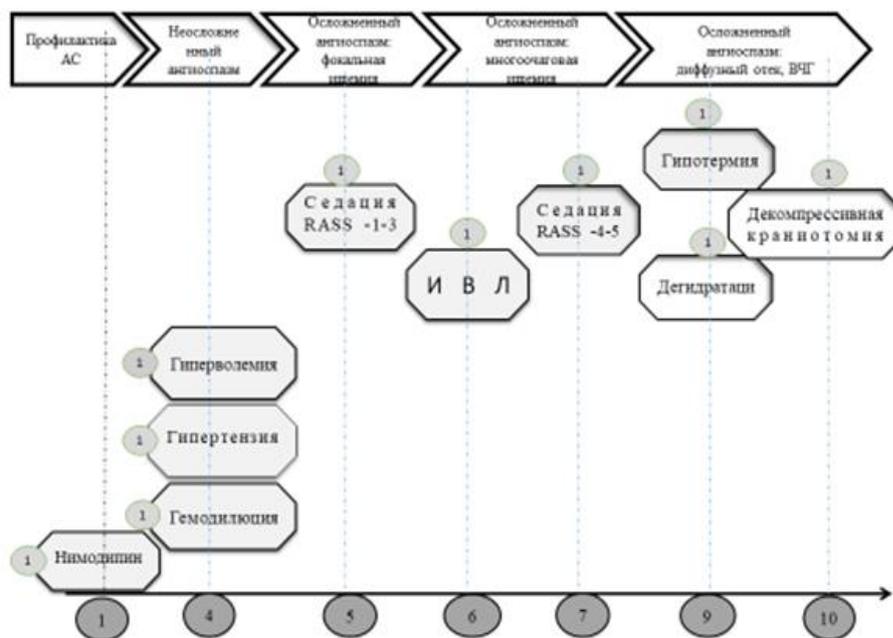


Рисунок 1 — Зависимость агрессивности ИТ от выраженности церебрального ангиоспазма

Градации тяжести ангиоспазма в этой шкале мы стратифицировали в зависимости от объема и клинического проявления церебральной ишемии как его основного осложнения:

0 – отсутствие ангиоспазма;

1 – неосложненный ЦА, диагностированный любым методом (транскраниальная доплерография, КТ-ангиография или МРТ-ангиография, инвазивная церебральная ангиография);

2 – церебральный ангиоспазм с фокальной ишемией в виде неврологического дефицита или/и очага ишемии по данным нейровизуализации;

3 – многоочаговая ишемия в виде рассеянной неврологической симптоматики и нескольких очагов ишемии по данным нейровизуализации;

4 – ишемический отек головного мозга с формированием ВЧГ.

### **Методы статистического анализа**

Первичной целью данного анализа являлось сравнение двух подходов к лечению пациентов с САК. В первую группу были включены пациенты, получавшие гипердинамическую 3-Н терапию, во второй группе пациентам проводилась более сдержанная терапия, направленная на обеспечение физиологических параметров гемодинамики и волемического статуса.

Первичная конечная точка анализа эффективности была определена как общая летальность. Вторичными точками эффективности являлись:

- оценка по шкале исходов Глазго;
- длительность лечения;
- сроки пребывания в ОРИТ;
- агрессивность проводимой терапии;
- частота, длительность и степень седации по шкале RASS;
- частота и длительность ИВЛ.

Конечными точками для анализа параметров безопасности являлась частота возникновения осложнений проводимой терапии.

При анализе количественных и качественных переменных в зависимости от типа приведены:

- число непропущенных значений (N);
- среднее (Mean);
- стандартное отклонение (SD);
- 95%-й доверительный интервал (95% CI);
- минимум (Min);
- максимум (Max);
- межквартильный размах (IQR);
- медиана (Med);
- частота (количество и процент).

Перед началом анализа количественные данные (возраст, балльная оценка агрессивности терапии) были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка и теста на асимметрию и эксцесс. Было рассчитано значение  $p$  для нулевой гипотезы о нормальном распределении. При отсутствии доказательств против нулевой гипотезы ( $p > 0,05$ ) использовались параметрические методы ( $t$ -тест, дисперсионный анализ).

При значительных отклонениях данных от нормального распределения применялись непараметрические тесты (тест Манна-Уитни, тест Крускала-Уоллиса).

Для сравнения категориальных данных был использован  $\chi^2$ -критерий. При необходимости (если количество случаев в какой-либо группе было менее 5) дополнительно использовался точный тест Фишера. С помощью этих методов проводился сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов, включающих летальность и тяжелую инвалидизацию (1-4 балла), частоты ИВЛ, частоты применения седации, а также частоты развития осложнений в различных группах. Для оценки частоты возникновения осложнений с поправкой на другие факторы (возраст, пол, тяжесть заболевания) были построены модели логистической регрессии.

Кроме того, для оценки различий в выживаемости пациентов за указанный период времени, а также времени до летального или иного неблагоприятного исхода были использованы метод Каплана-Мейера и регрессия Кокса. Данные представлены в виде кривых Каплана-Мейера.

Для сравнения кривых между группами использовался лог-ранк тест. В модель в качестве ковариатов были включены пол, возраст, тяжесть заболевания по различным шкалам, активность терапии. Для каждого фактора проведена оценка его влияния на зависимую переменную (летальность) и рассчитано соотношение рисков (Hazardratio, HR). Для HR приведена точечная оценка, 95%-й доверительный интервал, а также значение  $P$ .

Для анализа факторов, повлиявших на выбор группы лечения пациента, была построена модель логистической регрессии. В этой модели в качестве зависимой переменной выступала группа, к которой отнесен пациент, а в качестве независимых переменных протестированы различные базовые характеристики пациента (пол, возраст, тяжесть заболевания по разным шкалам, активность терапии). Для каждого фактора приведено отношение шансов включения пациента в группу 1 по сравнению с шансами его включения в группу 2. Для отношения шансов представлена точечная оценка и 95%-й доверительный интервал.

Все статистические тесты проводились при двустороннем уровне статистической значимости 0,05. Анализ данных проводился с помощью статистической программы Stata14.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Сравнительная оценка агрессивности 3-Н терапии и стратегии контроля физиологических параметров у пациентов ОРИТ с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Сравнение частоты использования различных компонентов интенсивной терапии в двух группах было проведено с помощью  $\chi^2$ -критерия. Проведенный анализ выявил наличие статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) по частоте использования таких методов, как гемодилюция, гиперволемиа, седация, ИВЛ, дегидратация, гипотермия. Проведен анализ частоты применения отдельных компонентов в обеих группах (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота использования компонентов интенсивной терапии у пациентов двух групп

Методы интенсивной терапии	Группа 1	Группа 2	P ( $\chi^2$ )
Нимотоп	179/187 (95,7%)	190/193 (98,5%)	0,135
Гемодилюция	148/187 (79,1%)	119/193 (61,7%)	< 0,001
Адреномиметики	110/187 (58,8%)	97/193 (50,3%)	0,094
Гиперволемиа	137/187 (73,3%)	13/193 (6,7%)	< 0,001
Седация RASS – 1-3	60/187 (32,1%)	29/193 (15,0%)	< 0,001
ИВЛ	79/187 (42,3%)	56/193 (30,6%)	0,018
Седация RASS – 4-5	47/187 (25,1%)	18/193 (9,3%)	< 0,001
Дегидратация	131/187 (70,1%)	111/193 (57,5%)	0,011
Гипотермия	7/187 (3,7%)	0/193 (0,0%)	0,007
Декомпрессивная краниотомия	35/187 (18,7%)	23/193 (11,9%)	0,065

Среди наиболее важных компонентов терапии пациентов, влияющих на исход, стоит выделить искусственную вентиляцию легких. Группа пациентов на ИВЛ подвержена более высокому риску развития осложнений инфекционного и неинфекционного характера. ИВЛ проводилась всем пациентам при поддержании

глубокой седации по шкале RASS – 3-5 баллов, а также пациентам с низким уровнем сознания, делирием и при снижении защитных рефлексов для предупреждения аспирационных осложнений. Следует отметить, что частота применения и средняя продолжительность ИВЛ были ниже в группе 2.

При оценке длительности искусственной вентиляции легких, можно отметить увеличение количества пациентов группы 1, которым проводилась ИВЛ различной продолжительностью, в среднем на 4% чаще, чем в группе 2, но данный показатель не имел статистически значимого различия:  $p(\chi^2) = 0,337$ .

Для поддержания перфузионно-метаболического сопряжения, при наличии осложненного ЦА, когда методы увеличения церебральной перфузии не показали свою эффективность, целесообразно проведение терапии, направленной на снижение метаболизма головного мозга. С этой целью проводилась седация. При этом седативную терапию можно разделить на умеренную (RASS – 1-3) и глубокую (RASS – 4-5).

Анализ полученных данных показал, что частота применения умеренной седации в группе 1 составляла 32,1% (у 60 из 187 пациентов), а в группе 2 – всего 15% (29 из 193 пациентов), что указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ).

Более глубокая седация (RASS – 4-5) проводилась чаще в группе 1, у 47 из 187 пациентов, что соответствует 25,1% случаев. В группе 2 глубокую седацию проводили у 18 пациентов из 193, что соответствует 9,3% ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, при проведении ИТ пациентам с осложненными формами САК седация применялась достоверно чаще в группе 1. При анализе длительности седации, как умеренной, так и глубокой, группа 1 значительно превосходила группу 2 ( $p < 0,0001$ ). Средняя продолжительность умеренной и глубокой седации в группе 2 составляла  $0,7 \pm 2,1$  суток и  $0,4 \pm 1,5$  суток, тогда как в группе 1 средние значения составили  $2,1 \pm 3,9$  суток и  $1,5 \pm 2,7$  суток соответственно.

Декомпрессивная краниотомия как крайняя степень агрессивности лечения проводилась тогда, когда были исчерпаны все возможные резервы консервативной терапии, и была обусловлена неконтролируемым подъемом внутричерепного давления (ВЧД). Из 187 пациентов группы 1 декомпрессивная трепанация черепа была выполнена 35 пациентам (18,7%), тогда как в группе 2 было выполнено 23 краниотомии из 193 случаев (11,9%). В группе пациентов, которым не проводилась 3-Н терапия, декомпрессивная трепанация выполнялась реже на 6,8%. Различия в частоте выполнения операции не были достоверны ( $p = 0,065$ ).

Агрессивность проводимой интенсивной терапии в ОРИТ оценивалась с применением критериев балльно-рейтинговой оценки от 1 до 10 баллов. Сравнительный анализ этих данных в группах был проведен с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку данные имели значительные отклонения от нормального распределения ( $p < 0,05$ ). Анализ показал, что ИТ в группе 1 была достоверно более агрессивной, чем в группе 2 ( $p < 0,0001$ ).

В группе гипердинамической терапии частота применения компонентов ИТ была достоверно выше, чем в группе поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики. Кроме того, было установлено, что продолжительность умеренной и глубокой седации, искусственной вентиляции легких также была выше в группе, где проводилась 3-Н терапия. Сравнительный анализ показал, что интенсивная терапия в группе гипердинамической терапии была достоверно более агрессивной, чем в группе поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

### **Оценка эффективности различных стратегий ИТ САК**

В данном исследовании в качестве критериев эффективности были использованы показатели общей летальности, частоты развития неблагоприятного исхода, продолжительности госпитализации, сроков пребывания в ОРИТ и результаты лечения по шкале исходов Глазго. Анализ с помощью метода Каплана-Мейера и сравнение кривых выживаемости (Рисунок 4) выявил наличие статистически значимых различий между группами, хотя значение  $p$  едва превысило заданный уровень достоверности ( $p = 0,0474$ ). Однако при учете последующей поправки (с использованием регрессии Кокса) на различные ковариаты, включая агрессивность терапии, разница между группами перестает быть статистически значимой ( $p = 0,739$ ) (Таблица 7).

Таким образом, повышенная летальность в группе 1, по всей видимости, в первую очередь была обусловлена использованием значительно более агрессивной терапии ( $p < 0,0001$ ).

При оценке факторов, влияющих на общую летальность в обеих группах, было установлено, что в большей степени влияние на результат имели показатели исходного неврологического дефицита, который оценивался по шкалам FOUR, NIHSS, тяжести субарахноидального кровоизлияния по шкале Hunt-Hass и агрессивность интенсивной терапии.

Таблица 7 — Факторы, оказывающие влияние на показатель общей летальности (регрессия Кокса)

Фактор риска	Оценка	Станд. ошибка	Значение $\chi^2$	P-значение	Отношение рисков	95%-й ДИ	
Группа	- 0,09	0,28	0,1	0,739	0,910	0,521	1,587
Возраст	0,020	0,010	4,2	0,0403	1,020	1,001	1,039
Пол	- 0,29	0,25	1,4	0,236	0,746	0,460	1,211
Агрессивность терапии	0,37	0,07	31,2	0,0001	1,449	1,273	1,651
Шкала Hunt-Hass	0,65	0,21	9,2	0,0024	1,909	1,257	2,899
Шкала FOUR	- 0,31	0,07	20,6	< 0,0001	0,734	0,643	0,839
Шкала NIHSS	- 0,12	0,03	14,9	0,0001	0,886	0,833	0,942

Степень тяжести пациентов на момент поступления по шкале Hunt-Hass имела важное значение в развитии летального исхода (отношение рисков 1,257–2,8990). При увеличении возраста пациента риск смерти также увеличивался в среднем на 2% ежегодно (отношение рисков 1,001–1,039). Половые различия не выявили статистически значимого влияния на риск развития летального исхода (отношение рисков 0,460–1,211).

Если принять во внимание тот факт, что возраст и тяжесть пациентов на момент госпитализации были сопоставимы в обеих группах, становится очевидным, что агрессивность ИТ достоверно влияет на общую смертность. В группе пациентов с САК, где применялась 3-Н терапия, летальность оказалась выше, чем в группе, где использовалась стратегия поддержания нормоволемии физиологических показателей гемодинамики. Установлено, что более агрессивная терапия повышала риски развития летального исхода (отношение рисков 1,273–1,651).

## Риск летального исхода

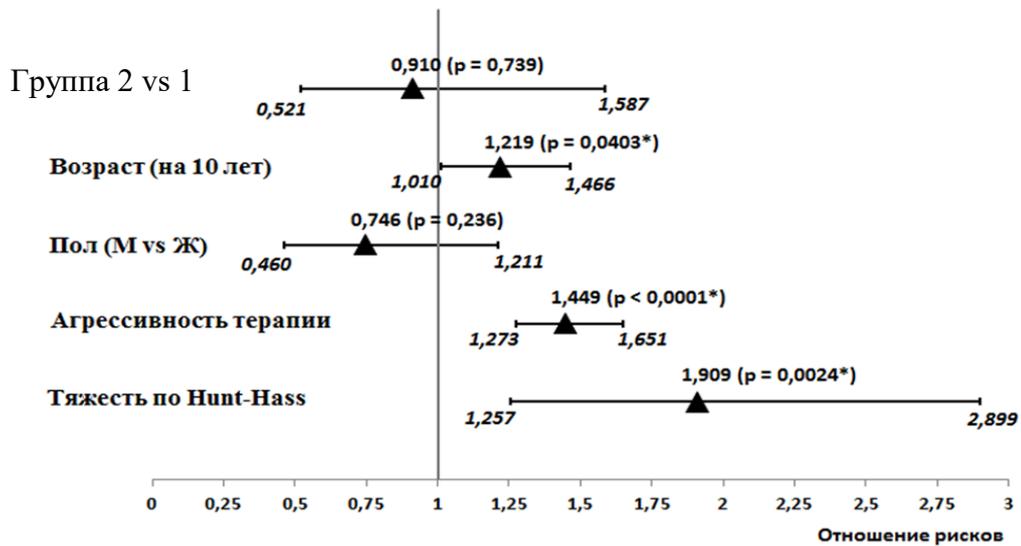


Рисунок 2 — Влияние различных факторов на риск летального исхода (оценка с помощью регрессии Кокса)

По аналогии с оценкой риска летального исхода проведена оценка риска развития неблагоприятного исхода (1–4 балла по шкале исходов Глазго).

Наиболее значимыми факторами риска развития неблагоприятного исхода пациентов обеих групп являлись тяжесть состояния пациента по шкале Hunt-Hass, агрессивность ИТ и возраст. Для агрессивности ИТ отношение рисков составило 1,295–1,666 (Рисунок 3).

## Риск неблагоприятного исхода

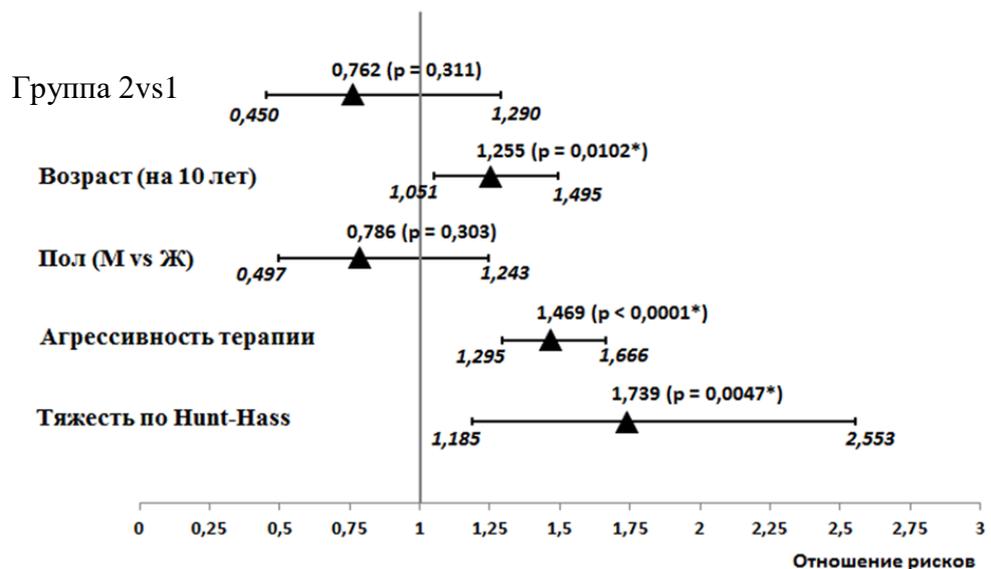


Рисунок 3 — Влияние различных факторов на риск неблагоприятного исхода (оценка с помощью регрессии Кокса)

Анализ данных по времени госпитализации пациентов и времени их пребывания в ОРИТ был проведен с помощью t-теста и не выявил статистически значимых различий между группами (Таблица 8). Среднее время госпитализации в группе 1 составило  $21,6 \pm 13,0$  дней ( $p = 0,532$ ), а в группе 2 –  $20,9 \pm 11,5$  дней. При оценке периода госпитализации не выявлено значимой разницы в сроках пребывания в ОРИТ, что обусловлено спецификой течения заболевания и необходимостью динамической оценки уровня сознания и контроля состояния пациента с осложненным течением САК. ОРИТ, в котором находились пациенты, имело двухуровневую систему организации, предполагающую наличие палаты интенсивной терапии для пациентов, не нуждающихся в протезировании жизненных функций.

Таблица 8 — Длительность пребывания в стационаре, в ОРИТ и результат по шкале исходов Глазго в сравниваемых группах

	Группа 1	Группа 2	p
Длительность госпитализации, сутки	21,6 (19,8; 23,5)	20,9 (19,2; 22,5)	0,532
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	14,1 (12,2; 16,0)	13,2 (11,7; 14,7)	0,461
Шкала исходов Глазго, баллы	6,2 (5,8; 6,6)	6,9 ( 6,7; 7,3)	0,0009

Проведена оценка эффективности лечения в обеих группах. Результаты лечения оценивались по шкале исходов Глазго. Было установлено, что исход заболевания в группе 2 был лучше, чем в группе 1. Пациентов с минимальным неврологическим дефицитом было больше в группе 2. В то время как в группе 1 – больше пациентов с неблагоприятным исходом, включающим летальный исход и грубую инвалидизацию (1–4 балла по шкале исходов Глазго).

Анализ результатов лечения пациентов по шкале исходов Глазго с помощью критерия Манна–Уитни показал наличие статистически значимых различий между группами ( $p = 0,0009$ ). В среднем исход в группе 2 был на 0,7 балла лучше, чем в группе 1, с 95%-м ДИ (0,2; 1,2) ( $p = 0,0009$ ).

Результаты проведенного исследования показали, что стратегия поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики более эффективна в сравнении с гипердинамической 3-Н терапией. В группе поддержания физиологических параметров гемодинамики и нормоволемии результаты лечения пациентов с нетравматическим САК были достоверно лучше: большее количество пациентов вернулось к полноценной жизни, уменьшились показатели летальности и тяжелой инвалидизации.

## **Сравнительная оценка безопасности 3-Н терапии и стратегии поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики**

В качестве основного параметра безопасности в данном исследовании была определена частота развития различных осложнений. Для сравнительного анализа этих данных по каждому из вида осложнений была построена модель логистической регрессии, где в качестве ковариатов были включены пол и возраст пациента, а также их исходное состояние по шкалам Hunt-Hass, FOUR и NIHSS. Для каждого из осложнений были рассчитаны отношения шансов (OR) его развития в двух группах и указан 95%-й доверительный интервал для OR (Таблица 10). В анализ были включены все осложнения, которые регистрировались у пациентов с нетравматическим САК при проведении ИТ.

При оценке церебральных осложнений у пациентов с САК, в первую очередь необходимо выделить внутричерепную гипертензию (ВЧГ), которая развилась при отеке головного мозга и была подтверждена данными инструментальных методов исследования. Косвенно ВЧГ оценивалась по данным УзТКДГ и компьютерной томографии. Характерные изменения на снимках позволяли идентифицировать отек мозга.

При УзТКДГ исследовании проводился расчет ВЧД, высокие цифры которого указывали на ВЧГ и в сочетании с клинической картиной были основанием для установки датчика ВЧД. Для регистрации ВЧГ и оценки церебрального перфузионного давления (ЦПД) использовались инвазивные паренхиматозные и вентрикулярные датчики внутричерепного давления Codmann и Shpigelberg. В группе 1 отек мозга и внутричерепная гипертензия были зарегистрированы у 64 пациентов, что составляло 34,2%, в то время как в группе 2 повышение внутричерепного давления зафиксировано у 38 пациентов, в 19,7% случаев, что показывает достоверное ( $P < 0,0001$ ) снижение частоты в группе поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

Интракраниальные осложнения в виде формирования оболочечных и внутримозговых гематом, геморрагической трансформации очагов ишемии в два раза чаще, встречались в группе 1, где применялась 3-Н терапия ( $P = 0,0217$ ).

Проведена оценка частоты развития экстрацеребральных осложнений, на основании которой было установлено, что в группе 1 при проведении гипердинамической терапии отек легких развивался чаще, в 19,8% случаев, тогда как в группе контроля нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики это осложнение диагностировано у 6,7% пациентов ( $P < 0,0001$ ).

Снижение коэффициента оксигенации  $PO_2/FiO_2 < 200$  в группе 2 регистрировалось у 14% пациентов, а при проведении 3-Н терапии частота случаев

нарушения оксигенации встречалась в 24% случаев ( $P = 0,0014$ ). Риски развития трахеобронхита были выше в группе 1, в 25,7% случаев, тогда как в группе 2 – 14,5%, различия являлись также статистически значимыми ( $P = 0,0019$ ). Риск развития трахеобронхита связан, прежде всего, с более высокой частотой применения и длительностью ИВЛ в группе 1.

Вентилятор-ассоциированная пневмония диагностировалась у пациентов, находящихся на ИВЛ, реже в группе 2, в 5,7% случаев, в то время как в группе 1 – в 7,5%, но различия не были статистически значимыми ( $P = 0,380$ ).

Обращает на себя внимание факт увеличения случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов группы гипердинамической терапии, все случаи подтверждены высоким уровнем Д-димера и контрастной КТА-пульмонографией. В группе 1 ТЭЛА была подтверждена у 9,6% пациентов, а в группе 2 – только у 2,1% ( $p = 0,0032$ ).

В таблице 9 представлены данные о частоте осложнений пациентов сравниваемых групп.

Таблица 9 — Оценка частоты развития осложнений в двух группах

Вид осложнения	Группа 1	Группа 2	p	OR*	95% для OR
ВЧГ, отек мозга	64/187 (34,2%)	38/193 (19,7%)	< 0,0001	0,320	(0,181; 0,568)
Геморрагические осложнения	23/187 (12,3%)	11/193 (5,7%)	0,0217	0,406	(0,188; 0,877)
Отек легких	37/187 (19,8%)	13/193 (6,7%)	< 0,0001	0,225	(0,108; 0,466)
Нарушения оксигенации $PO_2/FiO_2 < 200$	45/187 (24,1%)	27/193 (14,0%)	0,0014	0,351	(0,185; 0,667)
Трахеобронхит	48/187 (25,7%)	28/193 (14,5%)	0,0019	0,391	(0,216; 0,707)
ВАП	14/187 (7,5%)	11/193 (5,7%)	0,380	0,683	(0,291; 1,602)
ОКС и нарушение ритма	13/187 (7,0%)	2/193 (1,0%)	0,0118	0,139	(0,030; 0,646)
ТЭЛА	18/187 (9,6%)	4/193 (2,1%)	0,0032	0,184	(0,060; 0,568)
КАИК	12/187 (6,4%)	3/193(1,5%)	0,0214	0,204	(0,053; 0,790)
Сепсис	21/187	11/193	0,052	0,457	(0,207; 1,006)
Инфекция МПС	9/187 (4,8%)	9/193 (4,7%)	0,980	0,987	(0,365; 2,673)
П/о инфекция ЦНС	37/187 (19,8%)	25/193 (13,0%)	0,091	0,614	(0,349; 1,081)

Анализ инфекционных осложнений интенсивной терапии показал более высокую частоту инфекции в группе 1, разница в возникновении инфекционных осложнений не была достоверной ( $P > 0,04$ ). Тем не менее, отмечалось достоверное ( $P = 0,0214$ ) повышение риска развития катетер-ассоциированной инфекции кровотока в группе 3-Н терапии, частота которой составляла 6,4%, в то время как в группе поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики данные осложнения встречались в 1,5% случаев, что связано, скорее всего, с количеством катетеризаций центральной вены и длительностью нахождения катетера в венозном русле.

Анализ полученных результатов показал, что для значительной части регистрируемых осложнений их частота либо достоверно не различалась между группами ( $p > 0,05$ ), либо чаще наблюдалась в группе 1 ( $p < 0,05$ ). Для таких осложнений, как отек легких и отек мозга, значение  $p$  составило  $< 0,0001$ , соответствующие 95%-е ДИ для ОР были 0,108; 0,466 и 0,181; 0,568, что указывает на практически двукратно более высокие шансы на развитие этих осложнений в группе 1 по сравнению с группой 2.

На основании проведенного сравнительного анализа стратегий интенсивной терапии нетравматического САК, было установлено, что в группе более агрессивной гипердинамической 3-Н терапии регистрировалось большее количество осложнений, связанных с проведением гипervолемии, гемодилюции и индуцированной гипертензии. В группе 3-Н терапии чаще регистрировался отек головного мозга, реперфузионные геморрагические осложнения. В группе пациентов, где стратегия ИТ направлена на поддержание нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики, реже встречались нарушения оксигенации, РДСВ, нарушения ритма сердца и ТЭЛА, реже возникали инфекционные осложнения. Стратегия поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики является более безопасной и ассоциируется с меньшим количеством осложнений у пациентов с САК с симптомным церебральным ангиоспазмом.

Таким образом, применение стратегии ИТ, направленной на поддержание нормоволемии и ключевых параметров гемодинамики в пределах физиологических значений у пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием, позволит снизить частоту применения инвазивного мониторинга и количество осложнений интенсивной терапии.

Алгоритм интенсивной терапии предусматривает повышение агрессивности лечения в ответ на развитие церебрального ангиоспазма и тяжесть его проявлений. При неосложненном течении САК лечение, основанное на нормодинамической стратегии интенсивной терапии, является базовым и исключает применение агрессивных методов, таких как гипervолемиа, гемодилюция и гипертензия. А при развитии осложненных форм церебрального ангиоспазма, как терапия отчаяния, проводимое лечение при эскалационном повышении агрессивности может быть дополнено компонентами 3-Н терапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Разработанные критерии балльно-рейтинговой оценки активности интенсивной терапии пациентов с САК учитывают все компоненты специфической терапии и могут быть использованы при интегральной оценке ИТ.

2. Анализ интенсивной терапии пациентов с нетравматическим САК в ОРИТ, проведенный на основании критериев балльно-рейтинговой оценки, показал, что гипердинамическая терапия более агрессивна, чем стратегия, направленная на поддержание нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

3. Сравнительная оценка клинической эффективности 3-Н терапии и стратегии контроля физиологических параметров пациента продемонстрировала, что 3-Н терапия не имеет преимуществ перед стратегией поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики. Анализ безопасности интенсивной терапии в 2 группах показал, что риск развития осложнений в группе 3-Н терапии достоверно выше, чем в группе поддержания нормоволемии и физиологических параметров гемодинамики.

4. Оригинальный алгоритм интенсивной терапии нетравматического САК, основанный на базовом применении нормодинамической терапии с эскалационным повышением активности в зависимости от степени выраженности вазоспазма, позволил снизить количество осложнений, связанных с проведением интенсивной терапии и улучшить результаты лечения

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Первоочередными мероприятиями ИТ пациентов ОРИТ с нетравматическим САК является коррекция гиповолемии и электролитных нарушений.

2. Интраоперационное анестезиологическое пособие при клипировании аневризмы должно включать инвазивный мониторинг АД и исключения гипотонии для предупреждения критического снижения ЦПД.

3. Поддержание системной гемодинамики подразумевает обеспечение ЦПД не ниже 70 мм рт. ст. и включает контроль ВЧД. САД должно быть не ниже значения 70+20 мм рт. ст. (предполагаемая величина ВЧД при ясном сознании).

4. Инфузионная терапия направлена на поддержание нормоволемии. У пациентов с сопутствующей недостаточностью кровообращения целесообразно проведение ИТ под инвазивным контролем центральной гемодинамики.

5. При выявлении зон олигемии или пенумбры, по данным ПКТ, целесообразно применение индуцированной гипертензии с целевыми показателями САД 90–110 мм рт. ст.

6. При нарушении ПМС и отрицательной динамики в общемозговой симптоматике и неврологическом статусе ИТ направлена на снижение церебрального метаболизма, целесообразно проведение седации.

7. Глубокая седация RASS – 3-5 предполагает изоляцию дыхательных путей и респираторную поддержку под ЭЭГ мониторингом, инвазивным контролем ВЧД.

8. При отеке ГМ и ВЧГ целесообразно проведение осмотической терапии под контролем осмолярности не выше 320 мосм/л, и или  $\text{Na}^+$  не выше 150 ммоль/литр.

9. При неконтролируемом отеке ГМ и высокой ВЧГ при достижении целевых критериев компонентов ИТ методом выбора является расширенная декомпрессивная трепанация черепа.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рудник, Е. Н. Рекомендации по интенсивной терапии нетравматического субарахноидального кровоизлияния (обзор литературы) / Е. Н. Рудник, А. А. Белкин // Consilium Medicum. – 2016. – 18 (2). – С. 22-26 (**из перечня ВАК**)

2. Колотвинов, В. С. Хирургическое лечение беременной пациентки с аневризмой внутренней сонной артерии в остром периоде кровоизлияния / В. С.

Колотвинов, О. В. Марченко, Е. Н. Рудник // Нейрохирургия. – 2016. – № 2. – С. 63-69. **(из перечня ВАК)**

3. Диагностика и тактика лечения интракраниальных аневризм у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / В. С. Колотвинов, О. В. Марченко, Е. Н. Рудник [и др.] // Нейрохирургия. – 2016. – № 4. – С. 78-84. **(из перечня ВАК)**

4. Рудник, Е. Н. Анализ летальности пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Предрасполагающие факторы, причины, осложнения / Е. Н. Рудник, А. А. Белкин, В. С. Громов // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №1. – С. 68–72. **(из перечня ВАК)**

5. Эффективность и безопасность искусственных коллоидных растворов в интенсивной терапии острого субарахноидального кровоизлияния / В. С. Громов Е. Н. Рудник, И. Н. Лейдерман [и др.] // Интенсивная терапия. – 2011. – № 3, – С. 22-31.

6. Hemodynamic effects of different volume replacement solutions in non-traumatic SAH patients / V. Gromov, E. Rudnik, A. Belkin, A. Levit // 24th ANNUAL CONGRESS, ICC—BERLIN—GERMANY. – 2011. – P. 98-100.

7. Рудник, Е. Н. Рекомендательный протокол интенсивной терапии нетравматического субарахноидального кровоизлияния / Е. Н. Рудник, А. А. Белкин // Интенсивная терапия и анестезия. – 2014. – № 1. – С. 12–24.

8. Рудник, Е. Н. Сравнительная оценка эффективности и безопасности протоколов лечения ангиоспазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии ASA/АНА 2009 и 2012 / Е. Н. Рудник, А. А. Белкин // Интенсивная терапия и анестезия №1 (2)2014, с.77-79

9. Рудник, Е. Н. Сравнение эффективности применения протоколов интенсивной терапии субарахноидального кровоизлияния АНА/ASA 2009 и 2012 / Е. Н. Рудник, А. А. Белкин, Н. С. Давыдова // Интенсивная терапия и анестезия. – 2015. – № 2. – С.50-53.

10. Rudnik, E. Safety and efficiency of treatment protocols of patients with SAH АНА/ASA 2009 and 2012 / E. Rudnik, A. Belkin, A. Alashev // European Stroke Organisation Conference. – 2018. – Url: <https://doi.org/10.1177/2396987318770127>.

11. Рудник, Е. Н. Безопасность и эффективность 3-Н терапии и стратегии контроля физиологических параметров волемии и гемодинамики у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием / Е. Н. Рудник, А. А. Белкин // Человек и его здоровье - 2019. Материалы Научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». -С. 79.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
ВАП	– вентилятор-ассоциированная пневмония
ВТЭО	– венозные тромбоземболические осложнения
ВЧГ	– внутричерепная гипертензия
ВЧД	– внутричерепное давление
ГМ	– головной мозг
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИТ	– интенсивная терапия
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ	– перфузионная компьютерная томография
ПМС	– перфузионно-метаболическое сопряжение
САК	– субарахноидальное кровоизлияние
ТЭЛА	– тромбоземболия легочной артерии
УзТКДГ	– ультразвуковая транскраниальная доплерография
ЦА	– церебральный ангиоспазм
ЦПД	– церебральное перфузионное давление

Рудник Евгений Николаевич

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТРАТЕГИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.01  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 14.10.2019 г.

---

Подписано в печать 14.10.2019 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 80 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.