

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти

**КАФЕДРА АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ, ДИТЯЧОЇ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ**



**АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИТЯЧОГО
ОРГАНІЗМУ З ПОЗИЦІЙ ЛІКАРЯ-АНЕСТЕЗІОЛОГА**

Навчально-методичний посібник для самостійної роботи слухачів

Харків-2020

Установа розробник:

Харківська медична академія післядипломної освіти

Кафедра анестезіології, дитячої анестезіології та інтенсивної терапії

Укладачі:

Корсунов Володимир Анатолійович, д.мед.н., професор

Георгіянц Маріне Акопівна, д.мед.н., професор

Раскова Тетяна Юріївна, к.мед.н., доцент

Одинець Ігор Юрійович, к.мед.н., доцент

Пушкар Михайло Борисович, к.мед.н., асистент

Лисенко Лідія Сергіївна, к.мед.н., асистент

Богуславська Наталія Миколаївна, к.мед.н., асистент

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Дубров Сергій Олександрович – доктор медичних наук, професор, головний спеціаліст МОЗ за фахом «Анестезіологія», професор кафедри анестезіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Павлов Олександр Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії, трансфузіології та гематології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України;

Затверджено Вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 5 від 18.12.2020 р.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Питання для контролю вхідного рівня знань	6
Вступ	7
Розділ 1. Анатомо-фізіологічні особливості нервової системи у дітей різних вікових груп	8
Розділ 2. Анатомо-фізіологічні особливості терморегуляції дитячого організму	17
Розділ 3. Клінічна фізіологія дихання	32
Розділ 4. Клінічна фізіологія кровообігу	45
Розділ 5. Клінічна фізіологія та патологія системи гемостазу	53
Розділ 6. Клінічна фізіологія та патологія водно-електролітного гомеостазу	69
Питання для контролю кінцевого рівня знань	80
Відповіді на питання для контролю кінцевого рівня знань	86
Список рекомендованої літератури	87

Перелік умовних скорочень:

Ca^{++} – кальцій

CaO_2 – вміст кисню у артеріальній крові

$COPis$ – колоїдний осмотичний тиск в інтерстиціальному просторі

$COPmv$ – колоїдний осмотичний тиск у капілярах

CvO_2 – вміст кисню у венозній крові

DO_2 –дебіт кисню

HbA – гемоглобін дорослого типу

HbF –фетальний гемоглобін

K^+ – калій

Kf – коефіцієнт ультрафільтрації

Mg^{++} – магній

Pis – гідростатичний тиск в інтерстиціальному просторі

Pmv – гідростатичний тиск всередині капіляра

Q – хвилинний об'єм кровообігу

R_{aw} – опір дихальних шляхів

RV – остаточний об'єм легень

SaO_2 – насичення киснем артеріальної крові

SB – стандартний бікарбонат

V – об'єм

V_a – альвеолярна хвилинна вентиляція

V_d – анатомічний мертвий простір

V_f – швидкість фільтрації рідини крізь капіляри

VO_2 –споживання кисню

Z – коефіцієнт віддзеркалення, який відбиває здатність напівпроникної мембрани запобігати руху розчину

AB – актуальний бікарбонат

АДФ – аденозиндифосфат

АПТЧ – активований парціальний тромбoplastиновий час

АТ – артеріальний тиск

АТ діаст. - артеріальний тиск діастолічний

АТ сист. - артеріальний тиск систолічний

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час

BB – буферні основи

BE – дефіцит (надлишок) основ

ВНД – вища нервова діяльність

ВЧТ – внутрішньочерепний тиск

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ДО – дихальний об'єм

ЗСО – загальний судинний опір

ІЗПСО – індекс загального периферичного судинного опору

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КОС – кислотно-основний стан
КУК – коефіцієнт утилізації кисню
ЛСО – легеневий судинний опір
МК – мозковий кровоплин
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПЧ – протромбіновий час
 P_{tp} – транспульмональний тиск
 P_{aO_2} – альвеолярний парціальний тиск кисню
 P_aO_2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові
 P_aCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
РДС – респіраторний дистрес-синдром
рН – показник концентрації іонів водню
С – податливість легень (комплаєнс)
 Cl^- – хлориди
САТ – середній артеріальний тиск
СЗП – свіжезаморожена плазма
СІ – серцевий індекс
СМР – спинномозкова рідина
ТПГ – толерантність плазми до гепарину
ТФР – тромбоцитарний фактор росту
ТЧ – тромбіновий час
УО – ударний об'єм
ФА – фібринолітична активність крові
ФВ – фракція викиду
ХОС – хвилинний об'єм серця
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат
ЦВТ – центральний венозний тиск
ЦНС – центральна нервова система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦПТ – центральний перфузійний тиск
ЧД – частота дихання
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ВХІДНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Чому анестезіологу важливо знати анатомо-фізіологічні особливості нервової системи? (1,5)
2. Які мозкові структури новонароджених найбільш чутливі до гіпоксії? (1,5,6)
3. Враховуючи той факт, що контроль температури тіла є одним зі стандартів анестезіологічного моніторингу, які шляхи вимірювання Ви знаєте? (7,8)
4. Назвіть основні причини та механізми тепловтрат у операційній (6,9)
5. Опишіть загальну характеристику дихальної системи у дітей (1,5,7)
6. Які на Ваш погляд основні етапи розвитку дихальної системи плода (3,16)
7. Чим відрізняється фетальний гемоглобін та гемоглобін дорослого типу? (4,9,12)
8. Що визначає частоту серцевих скорочень у дітей? (1,8,16)
9. Які плазмові фактори згортання Ви знаєте? (1,3,10)
10. Які основні лабораторні показники коагулограми та їх референтні значення? (6,8,9)
11. Яким чином визначається добова потреба у воді для дітей? (6,17,18)
12. Перерахуйте провідні чинники набряків? (6,9,13)

ВСТУП

Дитина – це не маленький дорослий! Дитина – не дорослий в мініатюрі, його організм має своєрідні анатомо-фізіологічні особливості, які зазнають характерні вікові зміни протягом всього періоду дитинства.

Ефективність анестезіологічних і реанімаційних заходів залежать від розуміння анатомічних, фізіологічних і психологічних відмінностей між дитиною та дорослим.

Онтогенез дитини включає в себе певні етапи розвитку, які характеризуються різним ступенем фізичної та психічної зрілості, особливостями перебігу патологічних станів, специфікою взаємодії організму з навколишнім середовищем. Завдяки цьому відбувається поступова зміна морфофізіологічних особливостей окремих органів та всього організму, удосконалення адаптивних реакцій. Таким чином, у практичній діяльності лікаря необхідний індивідуальний підхід з урахуванням вікових анатомо-фізіологічних особливостей дитини.

Дана робота покликана підвищити ефективність освіти з питань дитячої анестезіології не лише лікарів-інтернів анестезіологів, а й лікарів інших спеціальностей, які торкаються проблематики невідкладної педіатрії. Знання анатомо-фізіологічних основ закладає важливі стратегічно значимі основи, необхідні при проведенні анестезії, інтенсивної терапії або профілактиці відповідних дисфункцій у дитини.

Навчальний посібник для самостійної роботи був розроблений для лікарів-інтернів, лікарів-анестезіологів, дитячих анестезіологів, педіатрів, лікарів медицини невідкладних станів, лікарів загальної практики - сімейної медицини.

Навчальний посібник для самостійної роботи видається вперше.

Розділ 1. Анатомо-фізіологічні особливості нервової системи у дітей різних вікових груп

Загальне та анатомічне формування нервової системи

Загальне формування нервової системи завершується наприкінці першого року життя. Маса головного мозку новонародженого відносно велика – біля 400 г, тобто дорівнює 10-11% маси тіла; к 6-му місяцю подвоюється, к кінцю 1 року – потроюється та досягає значень дорослого к 12 рокам (1200-1400 г). Захист мозку дитини здійснюється кістками черепа, які відрізняються від дорослих недостатньою сформованістю та піддатливістю, що особливо видно на прикладі розвитку переднього та заднього тім'ячка. Задне закривається к другому місяцю життя, передне може залишатися відкритим до 19 міс. При підвищенні черепно-мозкового тиску череп збільшується в об'ємі. Тім'ячки згладжують гострі перепади внутрішньо-черепного об'єму та полегшують проведення досліджень, наприклад, УЗД.

К моменту народження дитини кількість клітин головного мозку дорівнює 25% кількості нервових клітин дорослого, число міжнейронних зв'язків є замалим, а нервові клітини не завершили повного диференціювання. Структура та функції нейронів різних відділів мозку неоднаково розвинуті. Вони відносно високодиференційовані в спинному мозку, частині ядир продовгуватого мозку (у ретикулярній формації, ядрах трійничного, лицьового, блукаючого, під'язичного нервів, вестибулярних ядрах) та середнього мозку (червоні ядра, чорна речовина), деякі ядра гіпоталамусу та лімбічної системи. Відносно далекі від кінцевого розвитку нейронні механізми філогенетично нових областей кори великих півкуль (в тому числі сенсомоторної та зорової), стріопалідарної системи, більшості ядер зорових бугрів, гіпоталамусу, мозочку та нижніх олив. Більш високий рівень розвитку посідають аферентні системи, які мають більший філогенетичний вік. Ці структури пов'язані з рецепторами шкіри, пропріорецепторами, вестибулярними, вкусовими та нюховими рецепторами.

Пізніше розвиваються структури мозку, які пов'язані із зоровою та слуховою рецепцією. Мозочок найменш розвинутий, але «вдосконалює свій розвиток» раніш, ніж інші відділи головного мозку. Кількість клітин кори та стовбурової частини головного мозку досягає дорослого рівня наприкінці 1 року життя. Швидкі зміни, які відбуваються у ЦНС, зумовлені мієлінізацією нервових волокон та збільшенням розгалужених волокон, що необхідно для психомоторного та поведінчого розвитку. В процесі фетального та постнатального онтогенезу відбувається формування мієлінової оболонки у всіх соматичних нервових волокон та частки волокон вегетативної нервової системи. В черепно-мозкових нервах мієлінізація здійснюється раніше, ніж в спинномозкових. В ЦНС мієлінізуються зпершу чутливі, а потім рухливі нейрони, а в периферичній - навпаки. У новонароджених мієлінізовані волокна більшої частини висхідних шляхів спинного мозку. Из спадних шляхів раніше (в 6 міс.) мієлінізуються волокна вестибулоспинального, а потім руброспинального трактів. Волокна пірамідних трактів у новонароджених мієлінової оболонки ще не мають. Мієлінізація пірамідних шляхів активується у другому півріччі після народження. Весь процес мієлінізації ЦНС завершується к 3-4 року життя. К 9 рокам у всіх периферичних нервах закінчується мієлінізація. Повільна мієлінізація рухливих волокон знижує швидкість проведення нервового імпульсу у дітей, особливо новонароджених. Відстань між перехватами Ранв'є у новонароджених значно менше, ніж у дорослих, і хоча нервові волокна добре проводять нервові імпульси, швидкість проведення збудження не перевищує 50% швидкості дорослих. З 1-их годин після народження, як і у дорослих, максимальна швидкість проведення по аферентним волокнам змішаних нервів декілька більше, ніж по еферентним. У недоношених новонароджених навпаки, по еферентним волокнам збудження поширюється швидше, ніж по аферентним. Поступове збільшення швидкості проведення збудження в нервах відбувається протягом перших років після народження, що визначається кількома факторами: збільшенням діаметру аксонів;

формуванням мієлінової оболонки та змінами безперервного проведення нервових імпульсів, сальсаторним збільшенням амплітуди потенціала дії, просторовим розподілом в мембрані іонних каналів. Розвиток нервово-м'язових синапсів охоплює майже весь період внутрішньоутробного розвитку та продовжується декілька років після народження. Функціональна та анатомічна незрілість створює низький поріг сприймання болю без диференціації її джерела, неадекватність реакцій на будь-які зовнішні подразники та генералізований дифузний відгук, який може проявитися у вигляді гіпертензії, гіпертермії, тахікардії, апное чи тахіпное, підвищення інтракраніального тиску, судом, значною нейроендокринною реакцією та ін.

Регулюючий вплив кори головного мозку на таламо-палідарну систему знижений. Це зумовлює підвищення рефлексів, які здійснюються через підкоркові відділи мозку, а рухова активність на подразники (в т.ч. на ноцицептивні) проявляється у вигляді імпульсивних рефлексивно-стереотипних і атетозоподібних реакцій. Такі особливості нервово-регуляторної ієрархії зумовлюють схильність дітей до судомних реакцій. Крім цього, на частоту судомних реакцій впливають більший вміст рідини в тканинах головного мозку і висока інтенсивність метаболічних процесів. Незрілість вегетативної нервової системи сприяє швидкому виснаженню нервових реакцій: у новонароджених дітей, особливо - народжених передчасно, іноді спостерігаються спонтанні апное або брадикардія при адекватній реакції на зовнішні подразники. В критичних станах найбільш часто це проявляється компенсованістю функції серцево-судинної системи і швидкою декомпенсацією системи дихання. Так, тривалий час існувала хибна думка, що новонароджені не чутливі до болю та резистентні до розвитку шоку. Насправді, однією з перших ознак болю та розвитку шоку можуть бути дихальні розлади, а не системні порушення гемодинаміки.

Особливості формування та функції гематоенцефалічного бар'єру

Підвищена проникливість гематоенцефалічного бар'єру та гідрофільність мозку у новонароджених і дітей раннього віку обумовлює

набухання та набряк головного мозку навіть при помірній гіпергідратації. Наркотичні анальгетики, седативні засоби створюють більш високі концентрації в ЦНС та пригнічують чутливість дихального центру до вуглицю. Зокрема, великий вміст жирової тканини в мозку новонароджених в порівнянні з дорослими є причиною швидкого досягнення мінімальної альвеолярної концентрації під час застосування інгаляційних анестетиків та інших ліпофільних препаратів для анестезії.

Анатомо-топографічні особливості спинного мозку

З анатомічних особливостей для анестезіолога найбільш важливими є: анатомо-топографічні відмінності спинного мозку, його оболонки, спинномозкового каналу та кісткових орієнтирів, що має значення для проведення спинномозкової пункції та епідуральної анестезії. Спинний мозок плода займає усю довжину хребта. Проте при народженні спинний мозок коротше хребцю та закінчується на рівні L₂-L₃ (у дорослих L₁). Менінгеальні оболонки, які вкривають спинний мозок, досягають рівню S₃ - S₄ у новонароджених та S₂ у дорослих (табл.1).

Таблиця 1

Анатомічні відмінності дітей та дорослих, які важливі для епідуральної анестезії

Контингент	Нижній кінець спинного мозку	Нижній кінець дурального міхура	Консистенція епідурального жиру
Новонароджені та діти віком до 1 року	L ₃	S ₄	пухка
Діти від 1 до 7 років	L ₁	S ₂	пухка
Діти від 8 до 15 років	L ₁	S ₂	пухка та щільна
Дорослі	L ₁	S ₂	щільна

Згодом ці співвідношення змінюються, що має для дітей старшого віку значення при проведенні пункційного забору ліквору. Сполучна тканина епідурального простору у дітей більш пухка, причому, тим більше, чим

молодше дитина. Тому у дітей віком до двох років або з масою тіла до 10 кг, при потребі проведення епідуральної анестезії крижних (поперекових) або грудних сегментів використовують каудальний доступ та проводять тонкий катетер (G20 або G24) до потрібного сегментного рівня. Тому, виконуючи каудальну анестезію маленьким дітям, після проколу сакрококцигеальної мембрани голку майже не просувають далі (або не більше, ніж на 1-2 мм). Сакрококцигеальна зв'язка у дітей не обвапняна, та відчуття від її проколу таке, як під час венепункції у дорослої людини. Відстань від шкіри до цієї зв'язки - від 0,2-0,4 см у новонароджених, до 1 -1,5 см у підлітків.

Відстань від шкіри до жовтої зв'язки в поперековому відділі складає біля 1мм/кг у дітей 1-го року життя без ожиріння, у дітей 2-3 років (з цього віку використовують інтравентральний доступ) ця відстань складає від 1 см до 1,5 см. Сама щілина епідурального простору, навіть на поперековому рівні значно вужча, тому потрібна особлива обережність щоб не проколоти *dura mater*.

Мозковий кровоплин та метаболізм мозку

Об'єм мозкового кровоплину (МК) новонароджених нижче ніж у дорослих: у доношених він складає 40-42 мл/100 г мозкової речовини/хв, у недоношених – 12-24 мл /100 г/ хв, у дітей молодшого віку (6 міс - 3 роки) приблизно 90 мл/100 г/хв., у дітей старшого віку (3 - 12 років) МК значно підвищується та досягає 100 мл/100 г/хв, а у дорослих встановлюється на рівні 50-60 мл/100 г/хв. Мозковий кровоплин складає 15-20% серцевого викиду, в нормі регулюється метаболічними, хімічними та нейрогенними факторами, залежить від перфузійного тиску та опору судин мозку та не залежить від середнього артеріального тиску (САТ). Мозковий перфузійний тиск дорівнює різниці між тиском в артеріях, які входять в субарахноїдальний простір, та тиском у венах, які виходять з нього. Через те, що внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) відрізняється від венозного тиску не більш, ніж на 5 мм рт. ст., різниця між артеріальним тиском та ВЧТ приблизно дорівнює мозковому перфузійному тиску. Венозний тиск в

синусах твердої мозкової оболонки майже не залежить від ВЧТ. Мозкові вени найбільш податливі безпосередньо перед їх впадінням в синуси твердої мозкової оболонки, саме вони звужуються під час різкого зниження ВЧТ. Під час зниження центрального перфузійного тиску (ЦПТ), зумовленого або артеріальною, або внутрішньочерепною гіпертензією, прогресивно розширюються дрібні артерії та артеріоли. Таке зниження мозкового судинного опору компенсує зниження перфузійного тиску та сприяє підтримці мозкового кровоплину на відносно постійному рівні. Цей механізм визначається терміном «ауторегуляція», тому що він незалежний від позамозкових впливів. Якщо ауторегуляція не порушена, МК змінюється тільки під час зниження ЦПТ нижче 40 мм рт.ст., проте більшість процесів, які призводять до підвищення ВЧТ, порушують і ауторегуляцію і тоді незначне зниження перфузійного тиску, яке викликане, наприклад, помірною внутрішньочерепною гіпертензією (~20-40 мм рт.ст.) здатно призвести до різкого зниження МК. Межі ауторегуляції МК недостатньо вивчені, судини мозку швидко реагують на зміну центрального ЦПТ: зниження ЦПТ викликає вазоділятацію судин мозку, а підвищення – вазоконстрикцію. На величину МК також впливають: тяжка гіпоксія, яка підвищує МК, зміни P_{aCO_2} , гіпотермія (знижує) та гіпертермія (збільшує МК та потребу O_2 мозком. Зміни МК складають 5-7% на $1^\circ C$), застосування медикаментів. Ауторегуляція може порушуватися тільки в певних ділянках мозку, зберігає в інших, що призводить до неравномірної перфузії мозку.

Метаболізм мозку оцінюють за загальною потребою у кисні, що в віці 3-11 років дорівнює 5,2 мл $O_2/100$ г/ хв проти 3,5-4,5 мл O_2 у дорослих. Підвищена потреба мозком кисню зменшує толерантність останнього до гіпоксії. Найбільш чутливі до гіпоксії нейрони гіпокампу та мозочку. Ще один суттєвий момент – забезпечення нейронів енергією здійснюється за рахунок метаболізму глюкози. В нормальних умовах мозок дорослого споживає 5 мг глюкози на 100 г мозкової речовини. Так як більш 90% глюкози метаболізується аеробним шляхом, потреби глюкози та кисню

змінюються паралельно. Під час тривалого голодування головним джерелом енергії для мозку стають кетонів тіла (ацетоацетат та β -гідроксибутират), але тотальна ішемія або довготривала гіпоглікемія провокують розвиток внутрішньоклітинного ацидозу (підвищується рівень лактату) та посилюють пошкодження нейронів. Прогресуюча недостатність кисневого забезпечення мозку знижує потребу O_2 мозком, збільшує частку анаеробного метаболізму та продукцію лактату, що викликає необхідність контролю за сатурацією в венозній або змішаній крові та рівнем лактату в спинномозковій рідині. Межі ауторегуляції мозкового кровообігу у новонароджених звужені в порівнянні з дорослими, тому суттєво порушуються при гіпоксії, гіпотермії та стресі. Перепади регіонарного мозкового кровоплину, утруднення венозного відтоку, зумовлені підвищенням внутрішньочерепного та внутрішньогрудного тиску поряд з ламкістю судин субепіндімальної зони, сприяють розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів. Тому під час проведення інтенсивної терапії слід дбайливо підбирати режими та параметри вентиляції, уникати десинхронізації дитини з респіратором та розвитку баро- та волюмотравми, застосування гіперосмолярних розчинів шляхом струминного введення, грубого виконання механічних лікувально-діагностичних маніпуляцій (санація та інтубація трахеї), які викликають різкі коливання системного АТ, венозного відтоку та порушення газового складу крові. Особливо вразлива група – недоношені немовлята з синдромом дихальних розладів.

Цереброспинальна рідина

Цереброспинальна рідина (ЦСР) виробляється в судинних сплетіннях шлуночків (переважно бокових) мозка. Деяка кількість утворюється безпосередньо в клітинах епендіми шлуночків, незначна - з рідини, яка проникає крізь периваскулярний простір судин мозку (витік крізь ГЕБ).

Об'єм ЦСР у дітей масою тіла до 15 кг складає 4 мл/кг, а у дорослих - біля 2,2 мл/кг, тобто у дітей інтенсивність лікворообмінних процесів вища. ЦСР ізотонічна плазмі, хоча концентрація калію, бікарбонату та глюкози в

неї нижча. Деякі лікарські засоби (інгібітори карбоангидрази, кортикостероїди, фуросемід, ізофлуран та вазоконстриктори) зменшують продукцію ЦСР.

Тиск ЦСР вимірюють під час проведення люмбальної пункції. Він варіює в залежності від віку, положення на столі та ступеню напруги пацієнта. Під час вимірювання тиску пацієнт повинен лежати розпрямленим на боці. Якщо він лежить на боці з зігнутими ногами, тиск виявляється значно вищим та досягає у дітей від 100 до 280 мм вод.ст., а в положенні сидячи – ще вище. При цьому нормальний об'єм ЦСР у доношених новонароджених складає 40 мл, до 7 років кількість зростає до 70 мл, а у підлітків та дорослих дорівнює 150 мл. Слід вказати, що приблизно 15% від загального об'єму ЦСР оновлюється щогодинно. Ліквор заповнює шлуночки мозку та субарахноїдальний простір, який оточує головний та спинний мозок. Із бокових шлуночків він потрапляє крізь отвір Монро в третій шлуночок, далі по Сильвієву водогіну - в четвертий шлуночок, а потім крізь отвори Люшки та Мажанді - в субарахноїдальний простір, омиваючи півкулі головного мозку. Із субарахноїдального простору ліквор спрямовується до спинного мозку, де піддається частковій адсорбції в судини павутинної оболонки. Порушення прохідності лікворної системи викликають гідроцефалію, тобто дилатацію шлуночкової системи головного мозку, та збільшення окружності голови. При «сполукової» гідроцефалії ліквор вільно відтікає крізь отвір на основі мозку, але його дренаж із субарахноїдального простору утруднений. В разі «несполукової» (внутрішньої) гідроцефалії обструкція відтоку знаходиться проксимальніше отворів Люшке та Мажанді.

Склад СМР у дітей відрізняється в залежності від віку. В нормі ліквор повинен бути безбарвним та прозорим, без еритроцитів та нейтрофілів. Загальна кількість спинномозкової рідини у новонародженого 20 мл, в 1 рік - біля 35 мл, у дорослого – 120-150 мл. Кількість лімфоцитів у дітей старше 1-го року життя 1-5 в мм³ (у новонароджених можливо 10-15 в 1мм³), білку 0,16-0,33 г/л (у новонароджених - 0,55-0,49 г/л), цукру – 0,45-0,65 г/л (у

новонароджених- 0,55-0,75 г/л), реакція Панді слабопозитивна. Біохімічний склад: альбуміни - 0,25-0,59 г/л, глобуліни - 0,1-0,42 г/л, фібриноген – до 0,1 г/л, альбуміни/глобуліни – 0,14-0,25, аміак 0,45-0,5г/л, азот аміаку – до 0,3 г/л, натрій – 292-340 ммоль/л, калій – 0,1-0,14 г/л, хлориди – 6,5-8,0 г/л, білірубін – 0,0005-0,005 г/л, ЛДГ – 32,3-54,2 ОД.

Формування психоемоційної сфери дитини

Достатньо важливими для лікаря-анестезіолога є особливості формування психоемоційної сфери дітей, яка щільно пов'язана із дозріванням кори великих півкуль. Структурною основою складних форм поведінки та психики є асоціативні зони кори, особливо розташовані в лобовій та нижньотім'яній областях. Новонароджені через відсутність достатнього функціонального розвитку кори головного мозку реагують на зовнішні подразники неконтрольованими генералізованими реакціями, які обумовлені активністю більш старих у філогенетичному відношенні нервових центрів. З віком втрачається функціональна перевага підкоркових структур в діяльності головного мозку та підвищується коригуюче, диференціююче та координуюче значення функції кори великих півкуль головного мозку. Кінець 1-го початок 2-го місяців життя вважають зворотним пунктом в розвитку психічної діяльності – це поява специфічних людських реакцій (усмішка) на рідний голос, дотик матусиних рук, Послідовно зростає інтерес до оточення, дитина починає засвоювати зорові враження, з'являється прагнення до вертикалізації тіла та довільної активності рук. В 5-6 місяців спостерігаються пориви радощі, зацікавленість іграшками. На 10 місяці виникають складні форми поведінки, перші слова, які висловлюють бажання. Імітативні реакції змінюються складною психічною діяльністю з основами інтелекту, елементами усвідомлення власної особистості. Протягом першого року у дітей поступово збільшується кількість умовних рефлексів на безпосередні подразники. Розвиваються процеси умовного гальмування, з'являються речорухові умовні рефлекси. У дітей 2-5 років відмічається підвищена упертість (встановлення власного

«Я»), типові бурхливі прояви емоцій, які мають нестійкий характер. Тому цей період має назву «вік афективності». В віці 6-10 років мають прояви типологічні особливості вищої нервової діяльності. Діти відрізняються за ознакою сили, зрівноваги та рухливості. У підлітків зміни поведінки обумовлені загальним підвищенням збудженості ЦНС та ослабленням процесів гальмування, тому вони схильні до роздратування, негативізму по відношенню до медичних маніпуляцій, причому перші – за рахунок підвищених вольових психічних реакцій і відсутності досвіду, другі – через підвищену сором'язливість, притаманну препубертатному віку. У дітей до 10-12 років більш виражений психогенний біль без чіткої диференціації на соматичний, вісцеральний або відображений. Тому під час підготовки дитини до болючих маніпуляцій або оперативних втручань слід проводити не тільки адекватну психоемоційну, але й медикаментозну підготовку, яка включає використання седативних засобів. У віці 15-18 років роль другої сигнальної системи знову зростає, покращується пам'ять. В цьому віці в основному завершується розвиток вищої нервової діяльності (ВНД), вона досягає високого функціонального удосконалення.

Розділ 2. Анатомо-фізіологічні особливості терморегуляції дитячого організму

Анатомо-фізіологічні особливості терморегуляції

Терморегуляція – це підтримка балансу між напрацюванням тепла та його втратами. Кажучи про терморегуляцію, організм людини прийнято ділити на ядро, до складу якого входять мозок і внутрішні органи грудної, черевної порожнини та органи малого тазу, і оболонку, що складається зі шкіри, підшкірно-жирової клітковини та поверхневих м'язів. Маса тканин оболонки становить близько 50% маси тіла, і зниження її температури на декілька градусів призводить до суттєвих зрушень теплоутримання організму. Температура ядра при змінах життєдіяльності організму коливається в межах $\pm 2^{\circ}\text{C}$. Так, в печінці температура становить $37,8-38^{\circ}\text{C}$,

а в головному мозку – 36,9-37,8°C. Температура різних ділянок оболонки неоднакова та схильна до великих коливань. Різниця температури тулуба та кінцівок коливається до 2 °C.

Вміст тепла ядра приблизно на 8% більше вмісту тепла оболонки. При термічних коливаннях змінюється маса тканин ядра та оболонки. В умовах охолодження ядро у певному розумінні звужується, а при нагріванні розширюється. Температура тіла людини регулюється за допомогою механізмів теплопродукції, тепловіддачі, а також теплоізоляції. Втрати тепла тим більші, чим більше температурний градієнт між тілом та навколишнім середовищем, і тим менші, чим менше теплопродукція. Джерелом теплопродукції служать процеси обміну речовин та енергії, які безперервно відбуваються в організмі.

Тепловіддача може здійснюватися шляхом випаровування з поверхні дихальних шляхів, шкіри, операційної рани, а також радіацією, конвекцією та кондукцією.

Основні фактори, що визначають температуру поверхні тіла:

- *кондукція* – тепловіддача з внутрішніх частин тіла до поверхні шкіри за рахунок контактної теплопровідності; залежить від температурного градієнта між контактуючими об'ємами, площі контакту та теплопровідності об'єктів, що контактують;
- *конвекція* – перенесення тепла кров'ю або тепломасоперенос навколишньому повітрю; залежить від температури повітря, об'єму та швидкості його переміщення (неминуча при вентиляції повітря в операційній, при введенні холодних інфузійних розчинів).

Теплопровідність живої тканини не змінюється й не регулюється. Кількість тепла, що залишає організм при кондукції, залежить тільки від різниці температур теплового ядра та зовнішнього середовища. Збільшення кровотоку в шкірі веде до збільшення тепломасопереносу. При його зменшенні температура шкіри майже цілком визначається теплопровідністю тканини.

Радіація – різновид теплообміну, при якому виникає перенесення тепла у навколишнє середовище за рахунок його інфрачервоного

випромінювання. Радіаційний теплообмін пропорційний четвертому ступеню різниці температур між об'єктами, розділеними між собою повітрям. Радіаційні втрати залежать від ступеня шкірного кровотоку та площі поверхні тіла, що бере участь в теплообміні (в нормі в теплообміні бере участь 85% всієї площі). У новонароджених значно більше відношення площі поверхні тіла до маси, тому вони втрачають до 50% тепла з радіацією, коли у дорослих ця величина складає лише 20%.

Випаровування відбувається непомітно з поверхні шкіри, а також при використанні розчинів для обробки операційного поля, холодної сухої дихальної суміші та її високому газотоку. При випаровуванні молекули води переходять в газоподібний стан, при цьому середня температура рідини знижується. Тепловтрати при випаровуванні збільшуються при підвищеній температурі рідини та низькій вологості навколишнього повітря.

Пілоерекція (ефект «гусячої шкіри») – автономна відповідна реакція, яка забезпечується скороченням гладких волокон волосся, утворюючи, таким чином, над шкірою шар нерухомого повітря та зменшуючи тепловіддачу з конвекцією.

Інший спосіб захисту від холоду – *підвищення теплопродукції*, це відбувається, якщо шляхом вазоконстрикції не вдається запобігти подальшого зниження температури. У доношених новонароджених тремтливий термогенез розвинений погано. У надзвичайних ситуаціях максимальна теплопродукція людини більш ніж в 3 рази перевищує теплопродукцію при основному обміні, тобто збільшується від 0,99 до 2,99 ккал/кг маси тіла (4,17-12,51 кДж/кг). Ефектором теплопродукції є мускулатура тіла. Її електрична активність зростає та виникає тремтіння. Внаслідок тремтіння (тоніко-клонічні м'язові скорочення) різко зростає енергетичний обмін та утворення ендогенного тепла.

У новонароджених дітей основним механізмом теплопродукції є *нем'язовий (метаболічний) термогенез* (виражені запаси бурого жиру). Викликана охолодженням стимуляція симпатичної нервової системи

призводить до пресинаптичного викиду норадреналіну, який активує аденілатциклазу на β -адренергічних рецепторах. Це стимулює конвертацію аденозинтрифосфат в аденозинмонофосфат, що запускає процес ліполізу з вивільненням вільних жирних кислот. Останні роз'єднують окислювальне фосфорилування у мітохондріях та, окислюючись самі, генерують утворення енергії. Метаболічний термогенез також характерний й для дорослих, але він не є єдиним механізмом теплоутворення.

Потовиділення – відповідна реакція, що характеризується симпатичною й холінергічною стимуляцією залоз зовнішньої секреції, яка виникає при недостатності процесу втрати надлишкового тепла шляхом вазодилатації та забезпечує надзвичайно ефективне охолодження за рахунок випаровування. При цьому тепловіддача може підвищуватися до 500%. Однак у новонароджених дітей (особливо у недоношених) потовиділення розвинене недостатньо, що в підсумку обмежує втрату тепла шляхом випаровування.

Головний центр терморегуляції, який визначає активність та характер як теплопродукції, так й тепловіддачі, знаходиться у преоптичній ділянці переднього гіпоталамусу біля дна третього шлуночка та складається з:

- 1) термочутливої ділянки («термостат»), вона у своєму складі має нейрони, які отримують інформацію з терморцепторів шкіри, крові, яка притікає до внутрішніх органів, до голови, у тому числі до гіпоталамусу (медіатори – серотонін та адреналін);
- 2) термоустановча точка (set point), комплекс нейронів, які інтегрують інформацію «термостата» та віддають «команди» до центрів теплопродукції та тепловіддачі (медіатор – ацетілхолін);
- 3) центри теплопродукції (нейрони заднього гіпоталамусу) та тепловіддачі (нейрони переднього гіпоталамусу).

Термочутливі рецептори поділяються на поверхневі та глибокі. Глибокі рецептори зосереджені у гіпоталамусі (головним чином у преоптичній ділянці, ядрах заднього гіпоталамусу), таламусі, середньому довгастому мозку, а також у верхніх відділах спинного мозку (до грудного

відділу). Термочутливі закінчення є також в органах черевної порожнини. Терморцептори зовнішніх покривів тіла – швидше за все, представлені вільними нервовими закінченнями діаметром 1-2 мкм, терміналі яких містять від 1 до 3 мітохондрій. Терморцептори шкіри розташовані в кілька шарів по всій її товщині. Передбачається існування в центрі терморегуляції (гіпоталамус) «апарату порівняння» імпульсів від поверхневих та глибоких шкірних рецепторів. Взагалі, температурний гомеостаз регулюється не за температурою лише однієї частини тіла, а завдяки середній температурі.

Найбільше значення для терморегуляції мають судинні реакції обличчя, кистей рук та стоп ніг. Шкірні покриви кистей рук займають близько 5-6% поверхні тіла, але мають виражену терморегуляторну здатність. Площа поверхні голови у новонародженого в 2,2 рази більша, ніж у дітей більш старшого віку, тому охолодження голови у немовлят викликає реакції, подібні до загальної гіпотермії (табл. 2). Обсяг кровообігу в шкірі кистей може зростати в 100 й більше разів.

Таблиця 2

Співвідношення у (%) поверхонь шкірних покривів різних частин тіла у дітей (Блохин В.Н., 1955)

Частини тіла	Новонароджений	1 рік	5 років	10 років	15 років
Голова	20	17	13	10	8
Шия	2	2	2	2	2
Груди	10	10	10	10	10
Живіт	8	8	8	8	8
Спина	11	11	11	11	11
Сідниці (2)	5	5	5	5	5
Статеві органи	1	1	1	1	1
Плечі (2)	8	8	8	8	8
Передпліччя (2)	5	5	5	5	5
Кисті (2)	5	5	5	5	5
Стегна (2)	11	13	16	18	19
Гомілки (2)	9	10	11	12	13
Стопи (2)	5	5	5	5	5

При загрозі зниження температури організм спочатку «закриває ворота» тепловіддачі на кінцівках та обличчі (оскільки обличчя має рясну

васкуляризацію). При низьких температурах тепловіддача з голови складає близько 50% від загальної величини теплопродукції.

Особлива роль в системі терморегуляції у рецепторів судин. Охолодження організму шляхом внутрішньосудинного введення холодних розчинів викликає менш виражену захисну реакцію, ніж при охолодженні через шкіру.

Як вже було згадано вище, головним механізмом підтримки температури тіла дитини на першому тижні життя є генерація тепла при гідролізі скупчень бурого жиру, утворення з тригліцеридів вільних жирних кислот та гліцерину. Ця метаболічна відповідь на холодний стрес активується катехоламінами та переривається β -адреноблокаторами. Утилізація бурого жиру підвищує інтенсивність метаболізму та споживання O_2 , тому будь-який вид гіпоксії на цьому тлі може бути шкідливим.

Термоблокуючий ефект CO_2 посилюється при додаванні навіть невеликих доз наркотичних речовин та анестетиків. Зворотню дію має вдихання 100% кисню. Незначне підвищення температури всередині тіла, що не виходить за ліміт верхньої межі фізіологічного оптимуму, обумовлено здатністю O_2 відновлювати пригнічені в результаті гіпоксії ферментні системи. Найвищу температурну чутливість до O_2 має головний мозок, потім мускулатура, печінка та кишківник. Вже через 45-56 хвилини від початку дихання чистим киснем відзначається підвищення температури головного мозку на $0,57 \pm 0,12^\circ C$.

Температура тіла новонародженого підтримується теплим навколишнім середовищем (температура повітря в операційній повинна бути $26-28^\circ C$), використанням ковдр з підігрівом, ламп променистого тепла, а також перебуванням у кувезі. У дихальний контур підключається система для підігріву та зволоження дихальної суміші. При підвищенні температури тіла необхідно підвищити FiO_2 , змінити температуру навколишнього середовища, видалити зайві пелюшки, збільшити газоток в дихальному контурі, відключити систему обігріву та зволоження, й в останню чергу

вдатися до фізичного охолодження (резервуар з льодом). Якщо під час загальної анестезії з використанням інгаляційних анестетиків та/ або деполаризуючого міорелаксанту (сукцинілхолін) у дитини відзначається досить значний підйом температури ($>39^{\circ}\text{C}$), який супроводжується тяжкою тахікардією або аритмією, то необхідно запідозрити злякисну гіпертермію.

Стабільність циклічних добових коливань температури тіла формується до 2-го місяця життя дитини та збігається з встановленням добового ритму частоти дихання й серцебиття. Добові коливання температури тіла при стабільній температурі навколишнього середовища становлять: у новонароджених – $0,3^{\circ}\text{C}$, у малюків віком 2-3 місяці життя – $0,6^{\circ}\text{C}$, у дітей віком 3-5 років – $1,0^{\circ}\text{C}$. Дозрівання системи терморегуляції також характеризується:

- стабільністю температури «ядра» тіла (ректальної температури) при температурі навколишнього середовища $20-22^{\circ}\text{C}$;
- температурним градієнтом «ядра» тіла та шкіри грудей, аксиллярній ділянці;
- наявністю добової циклічності температури тіла;
- розвитком температурної реакції у відповідь на інфекцію.

Фізіологічні межі коливання центральної температури ($36,6-37,2^{\circ}\text{C}$). Критична температура – це температура, нижче якої оголена людина не здатна підтримувати температуру тіла. Критична температура у дорослого – 6°C , в той час як у новонародженого вона становить 23°C .

Також необхідно пам'ятати про те, що при високій температурі навколишнього середовища теплопродукція може перевищити можливості механізмів тепловіддачі, що призведе до підйому температури тіла та росту споживання O_2 .

Втрати тепла в більш холодне довкілля реалізуються шляхом вищеперерахованих механізмів кондукції, конвекції, радіації та випаровування вологи. Є кілька причин, за якими новонароджений має високий ризик тепловтрат. Тепловіддача у дітей раннього віку вища, ніж у старших дітей та дорослих внаслідок значно більшої поверхні тіла по відношенню до маси (в 3

рази більше, ніж у дорослих), більш рясною васкуляризацією шкіри, недостатньо розвиненим підшкірно-жировим шаром (тому що ізоляційний шар тепла підшкірно-жирової клітковини на 50% менший, ніж у дорослих, навіть у доношених дітей, не кажучи вже про незрілих та недоношених новонароджених). Механізми активної регуляції тепловіддачі повністю дозрівають лише на 7-8-му році життя дитини. Анестезіолог повинен пам'ятати: навіть незначна ступінь охолодження у дітей підвищує ризик розвитку ненавмисної гіпотермії або синдрому подовженого апное у післянаркозному періоді, яке виникає у зв'язку зі зменшенням системного кровотоку та вентиляції, пригніченням метаболізму та елімінації анестетиків або міорелаксантів, що збільшує тривалість їхньої дії.

На підставі вищесказаного можна зробити наступний висновок: по-перше, збереження температури тіла дитини має здійснюватися перед операцією, інтраопераційно та при транспортуванні дитини у відділення інтенсивної терапії. По-друге, необхідне обов'язкове попередження охолодження дітей в операційній та палатах відділення інтенсивної терапії, особливо при температурі повітря нижче 24-26°C. Доношені новонароджені можуть справлятися з невеликими змінами зовнішньої температури, а недоношені та ослаблені діти повинні поміщатися в термонеутральні умови.

Вплив різних засобів, що використовуються під час анестезії на процеси терморегуляції дитини

Головна проблема в підтримці термобалансу під час загальної анестезії полягає в тому, що механізми термогенеза пригнічуються, а кількість факторів, що призводять до тепловтрат, зростає. Це обумовлено тим, що майже всі препарати, які використовуються в анестезіології, активно впливають на терморегуляцію. У загальних рисах це виражається в зниженні інтенсивності метаболізму, пригніченні холодової вазоконстрикції, пригніченні гіпоталамічних механізмів регуляції.

Анестетики, які використовуються під час анестезіологічного забезпечення, зміщують поріг відповідних терморегуляторних реакцій: на

зниження температури тіла – на 3°C , на підвищення температури тіла – на 1°C (розширення міжпорогового проміжку, при якому не розвиваються активні відповідні терморегуляторні реакції). За рахунок анестезії знижується поріг відповідної реакції на гіпотермію та міжпороговий проміжок розширюється до $3-4^{\circ}\text{C}$ (норма близько $0,2^{\circ}\text{C}$), що робить пацієнта пойкилотермним, тобто його центральна температура коливається в залежності від температури навколишнього середовища.

Більшість анестетиків та наркотичних засобів мають пряму термоблокуючу дію. Нейролептики, гангліоблокатори, різноманітні вазодилататори викликають посилення тепловіддачі внаслідок судиннорозширюючого ефекту. Барбітурати викликають периферичну вазодилатацію. Атропін, обмежує тепловтрату, шляхом зниження потовиділення, проте цей ефект нівелюється при проведенні загальної анестезії.

Регіонарна анестезія також може призводити до симпатичної блокади, релаксації м'язів, сенсорного блоку терморецепторів, таким чином гальмуючи компенсаторні реакції. Місцеві анестетики «вимикають» судинні хеморецептори та викликають так звану хімічну невротомію. При спінальній та епідуральній анестезії пригнічується активність терморегуляторних центрів спинного мозку. Наприклад, епідуральне введення суфентанілу припиняє озноб та зниження температури тіла. При епідуральній та спінальній анестезії ступінь гіпотермії може бути більше, ніж при загальній анестезії.

Опіоїди, за рахунок своїх симпатолітичних властивостей, послаблюють вазоконстрикторний механізм збереження тепла. Фентаніл у комбінації з N_2O знижує поріг периферичної вазоконстрикції на $2,5^{\circ}\text{C}$, тобто так само, як й фторотан.

Інгаляційні анестетики порушують роботу терморегуляційного центру гіпоталамусу та мають прямі вазодилатуючі властивості. Фторотан в залежності від глибини анестезії може знижувати поріг вазоконстрикції на

2,5°C, та у такому випадку полегшує розвиток загальної гіпотермії. При збільшенні на 1 об.% ізофлурану у видихаємій суміші цей поріг знижується на 3°C. Використання галогенізованих інгаляційних анестетиків підсилює тепловтрату за рахунок радіації, кондукції та випаровування. Викликаючи міорелаксацію, енфлуран та ізофлуран пригнічує теплопродукцію.

М'язові релаксанти знижують м'язовий тонус та «вимикають» тремтливий термогенез. Зважаючи на те, що вони четвертинні амонійні сполучення, не викликають центральної дії, тому що не спроможні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Гіпотермія та її клініко-фізіологічні ефекти

Для теплокровних організмів характерна відносна сталість температури. Протягом доби вона змінюється лише на $\pm 0,5^\circ\text{C}$. Гіпотермія – типовий стресорний подразник, що призводить до викиду нейросекретів гіпоталамусу, гормонів гіпофізу, кори надниркових залоз, що викликає розвиток комплексу захисно-приспосувальних реакцій організму, спрямованих на відновлення та/або підтримання нормальної температури. У відповідь на охолодження розвиваються дві послідовні пристосувальні фази:

- 1) фаза збудження та активізації функцій нервової системи та ендокринних залоз, спрямованих на підтримку нормальної температури тіла;
- 2) фаза гальмування кори головного мозку, підкіркових відділів та зниження обміну речовин.

Перша реакція організму на охолодження – включення механізмів, що перешкоджають зниженню температури тіла. Відбувається стимуляція симпатoadреналової системи, в результаті розвиваються такі реакції:

- 1) Звужуються судини поверхневих тканин тіла – зменшується тепловіддача за рахунок зменшення тепломасопереносу. При зниженні температури ядра тіла на 1°C кровонаповнення шкіри зменшується в 1,5 рази. Подальше зниження температури ядра тіла до 30°C не супроводжується додатковою вазоконстрикцією.

2) Прискорене серцебиття (збільшення ЧСС на 18-20% від початкового). Тахікардія поєднується з підвищенням тону периферичних судин – розвиваються явища централізації кровообігу. Збільшується (систоличний АТ – приблизно на 18% та діастолічний АТ – на 33%). Це призводить до посиленої роботи серця.

3) Включаються артеріовенозні шунти – організм зменшує тепловіддачу та стимулює теплопродукцію.

4) Збільшення об'єму легеневої вентиляції.

Дані зміни характерні для стадії компенсованої гіпотермії. При тривалому зниженні температури тіла настає фаза декомпенсації:

- зменшується інтенсивність обмінних процесів;
- настає гальмування активності, а потім й виснаження клітин центральної нервової системи (ЦНС) та ендокринних залоз;
- пригнічується мікросомальне окислення субстратів та знижується теплоутворення;
- збільшується утворення токсичних продуктів перекисного окислення ліпідів, порушується проникність мембранних структур усіх типів клітин;
- знижується тонус артеріальних судин, розвивається дилатація вен, знижується середній АТ, посилюється шунтування через артеріовенозні анастомози;
- знижується концентрація іонів калію, натрію, кальцію в плазмі крові (підвищене виділення нирками), що призводить до суттєвих зрушень водно-електролітного балансу;
- в результаті поглиблення гіпоксії та накопичення молочної кислоти та інших кислих метаболітів виникає метаболічний ацидоз.

В процесі охолодження та утворення температурного градієнта між поверхневими та глибокими шарами тіла виникає м'язове тремтіння. Воно з'являється до зміни температури у внутрішніх органах та служить

ефективною реакцією для відновлення температури поверхневих шарів тіла, без підвищення центральної температури.

М'язове тремтіння призводить до збільшення об'єму легеневої вентиляції, потреби у O_2 та викликає велику витрату енергії; розвивається гіпокапнія, знижується активність дихального центру, що призводить до виникнення заборгованості у O_2 . Метаболізм клітини переходить на гліколіз, що веде до розвитку метаболічного ацидозу. Підвищений тонус судин призводить до порушення мікроциркуляції, погіршуються реологічні властивості крові – розвивається патологічна агрегація та патологічне депонування.

Первинна гіперглікемія, яка виникає внаслідок великого викиду печінкою глікогену у відповідь на посилення його витрат у м'язах, змінюється гіпоглікемією, мають місце виражені порушення функцій життєво важливих органів. Спостерігається стан, коли захисні реакції переходять межу доцільності та стають патологічними.

Тому, з метою досягнення за допомогою гіпотермії зниженого споживання O_2 та підвищення стійкості організму до кисневого голодування, необхідно без зайвих витрат енергії перевести організм з активної фази збудження в фазу гальмування.

Вплив гіпотермії на ЦНС. При зниженні температури тіла розвивається депресія ЦНС. Мозковий кровотік зменшується пропорційно зниженню інтенсивності мозкового метаболізму та споживання O_2 . Залежність інтенсивності біохімічних процесів від температури тіла має експонентний характер. Потреба ЦНС у O_2 , як й інших високоперфузійних органів, зменшується приблизно на 5-7% на кожен градус зниження температури. При зниженні температури тіла до $25^\circ C$ споживання O_2 мозком становить $1/3$ від вихідного рівня при $37^\circ C$. Якщо вазоконстрикція відсутня, то на тлі гіпотермії постачання мозку O_2 забезпечує його потребу.

По мірі зниження температури зменшуються об'єм мозку та тиск цереброспинальної рідини. На електроенцефалограмі вплив холоду проявляється при 33-34°C: зменшується частота та амплітуда, відзначається зниження рівня свідомості – оглушення та уповільнений вихід з наркозу. При температурі 14-20°C починає зникати біоелектрична активність головного мозку. Свідомість втрачається при температурі 28-30°C.

Вплив гіпотермії на серце проявляється брадикардією та зменшенням коронарного кровотоку. При температурі 34°C відзначається вазоконстрикція та підвищення післянавантаження; при 32°C має місце пригнічення міокарду; при 30°C можуть виникати різні порушення ритму серця, порушується провідність, в шлуночках з'являються ектопічні вогнища збудження, а при температурі нижче 28°C різко зростає небезпека фібриляції шлуночків серця. При 25°C ЧСС, коронарний кровотік та споживання O₂ серцем зменшуються на 50%. Відповідно знижується й серцевий викид. На електрокардіограмі відзначаються характерні зміни у вигляді подовження інтервалу P-R та розширення комплексу QRS. Зсув сегмента ST вгору свідчить про небезпеку фібриляції серця.

Вплив гіпотермії на нирки. По мірі розвитку гіпотермії знижується нирковий кровообіг, це зниження пов'язане зі зменшенням споживання O₂. Також знижується й функція нирок. При температурі 25°C клубочкова фільтрація та нирковий кровообіг зменшуються на 30%, екскреція калію – на 63%. Порушується функція реабсорбції в клубочках з пригніченням ферментативних процесів.

Холодовий діурез обумовлений порушенням реабсорбції натрію та може призвести до розвитку гіповолемії. Здатність до розведення або концентрації сечі знижується.

Дія гіпотермії на печінку. Печінковий кровотік знижується, порушується метаболічна та екскреторна функція печінки (погіршення її

детоксикаційних функцій). Подовжується період інактивації анестетиків, анальгетиків та інших лікарських засобів.

Вплив гіпотермії на легені. Гіпотермія збільшує анатомічний та фізіологічний мертві простори внаслідок розширення бронхів. Розчинність CO_2 в крові підвищується, рН артеріальної крові падає. Знижується продукція CO_2 , для підтримки нормакапнії необхідно зменшити параметри легеневої вентиляції.

Порушується вазоконстрикторна відповідь легень на гіпоксію. Збільшується легеневий судинний опір. Має місце зміщення вліво кривої дисоціації оксигемоглобіну. Може відзначатися збільшення внутрішньолегеневого шунту. Знижується PaO_2 (7% на 1°C). Мінімальна альвеолярна концентрація інгаляційних анестетиків зменшується приблизно на 5% на кожен градус зниження температури тіла.

Вплив гіпотермії на систему крові. В умовах гіпотермії виникають суттєві порушення: підвищується в'язкість крові та сповільнюється кровотік, подовжується час згортання; зменшується кількість тромбоцитів, еозинофілів, лейкоцитів; знижується рівень фібриногену. Має місце пригнічення ензимів каскаду згортання крові. В'язкість крові збільшується на 2-3% на кожен градус зниження температури тіла. Істотне збільшення в'язкості зазвичай відзначається при температурі тіла 25°C , може відбуватися переміщення рідини з внутрішньосудинного до інтерстиціального простору, що сприяє розвитку гіповолемії та поліцитемії. Це особливо важливо у дітей з вродженими вадами серця «синього типу», які вже мають збільшену в'язкість крові та поліцитемію. Таким дітям показана гемодилуція для підтримки серцевого викиду та системного транспорту O_2 . Може відзначатися тромбоцитопатія та тромбоцитопенія (секвстрація при глибокій гіпотермії).

Гіпотермія є патофізіологічним станом для теплокровного організму, але зниження споживання O_2 та підвищення стійкості організму до кисневого голодування зробили штучну гіпотермію ефективним методом сучасної анестезіології та інтенсивної терапії.

Гіпертермія та її клініко-фізіологічні ефекти

Гіпертермія – це порушення тепловіддачі, теплопродукції та накопичення тепла в організмі дитини. Температура внутрішнього середовища тіла при цьому перевищує нормальні значення (понад $37,5^{\circ}C$ в пахвовій западині), переноситься важче, ніж лихоманка. Це обумовлено тим, що гіпертермія розвивається в результаті дії внутрішніх або зовнішніх факторів всупереч спробам центру терморегуляції утримати нормальну температуру. У деяких джерелах гіпертермію визначають як підвищення температури тіла на $2^{\circ}C$ протягом однієї години. Варто відзначити – це досить рідкісне явище в анестезіологічній практиці, але досить поширене в умовах інтенсивної терапії.

Лихоманка – регульоване центром терморегуляції підвищення температури внутрішнього середовища, яке опосередковане ендогенними пірогенами та активно підтримується терморегуляторними реакціями. При лихоманці відбувається утворення нової установчої точки температури.

Основні чинники підвищення температури в практиці анестезіолога-інтенсивіста:

- пірогени/ендотоксини;
- алергічні реакції на трансфузії та/або лікарські препарати;
- антихолінергічні та антигістамінні препарати – пригнічують потовиділення; симпатоміметики, інгібітори моноамінооксидази, трициклічні антидепресанти можуть збільшувати рівень основного обміну;
- ендокринна патологія (тиреотоксикоз, феохромоцитома);
- перегрівання (особливо новонароджених на тлі підвищеної вологості);

– злаякісна гіпертермія.

Граничним вважається короткочасне підвищення температури до 42°C. При тривалій гіпертермії (ректальна температура ~ 39,5°C) розвивається важке ураження головного мозку: порушення свідомості, набряк мозку, загибель нейронів, фебрильні судоми – тепловий удар.

Гіпертермія викликає:

- підвищення рівня основного обміну (розвитку гіперметаболізму) та підвищення споживання O₂;
- підвищення напрацювання вуглекислого газу та зростання PaCO₂;
- підвищення хвилинної вентиляції легень;
- збільшення печінкового метаболізму – може зменшитися період напіввиведення лікарських препаратів;
- вазодилатацію, зниження внутрішньосудинного об'єму та венозного повернення (знижується АТ);
- підвищення потовиділення та як наслідок – розвиток дегідратації;
- розвиток гіпердинамічного режиму кровообігу (в середньому ЧСС підвищується на 10-12 уд./хв. на кожен градус понад 37°C).

Розділ 3. Клінічна фізіологія дихання

Розвиток дихальної системи плода на різних етапах ембріогенезу.

З третього тижня ембріонального розвитку починається формування органів дихання і продовжується протягом тривалого часу після народження дитини. На 3-му тижні ембріогенезу у шийному відділі ентодермальної трубки з'являється випинання, яке швидко росте. На 4-му тижні воно ділиться на праву і ліву частини - майбутні праву і ліву легені. У свою чергу кожна з них деревоподібно гілкується. Гладком'язові волокна і хрящі бронхів формуються з мезодермальної мезенхіми. Формування хрящового каркасу трахеї і бронхів починається з 10-го тижня розвитку плоду.

Каналікулярна фаза (реканалізація) триває протягом 16 - 26 тижнів. У цей час відбувається утворення просвіту в бронхах, продовжується розвиток і скульптуризація майбутніх респіраторних відділів легенів.

Завершальна фаза (альвеолярна) - період утворення альвеол починається з 24-го тижня. До моменту народження дитини вона не закінчується і утворення альвеол продовжується і в постнатальному періоді.

Органи дихання у дітей мають відносно менші розміри і відрізняються незавершеністю анатомо-гістологічного розвитку.

До народження дитини обсяг легень складає біля 40 мл. Одразу після народження розтяжність легень зростає, складаючи 2 мл/см вод.ст. на 3-ій хвилині від народження, 4 мл/см вод. ст. на 60-ій хвилині і 6 мл/см вод.ст. через тиждень. Відповідно до розправлення легеневої тканини змінюються вентиляційно-перфузійні співвідношення: в фізіологічних умовах підвищення еластичності легень разом із зростанням парціального тиску кисню і зниженням парціального тиску вуглекислого газу в ранньому неонатальному періоді зменшують легеневий опір судин малого кола кровообігу приблизно в 10 разів.

Однак, при гіпоксії і гіперкапнії, які досить виражені за наявності вихідної гіпоксії плоду і асфіксії новонародженого, тонус легневих судин може знов підвищуватись аж до параметрів внутрішньоутробної циркуляції. Погіршувати ситуацію може і неадекватний температурний режим, що призводить до підвищення енерговитрат і збільшення потреб у кисні.

Особливості дихання новонароджених.

Адекватність легеневої вентиляції у новонароджених залежить і від гестаційного віку. Пов'язано це із терміном синтезу поверхнево активної речовини – сурфактанту. Сурфактант синтезується переважно з фосфоліпідів (фосфатиділхолін, фосфатиділгліцерол) альвеолоцитами II типу. Хоча швидкість цього синтезу у новонароджених в 10-12 разів вища, ніж у дорослих (у останніх вона складає приблизно 14 годин), швидкість напіврозпаду цих речовин теж відносно велика (10-20) годин. Основні функції сурфактанту

полягають в запобіганні спаданню альвеол на видиху, участі в мукоциліарному кліренсі, протимікробному захисті, особливо - по відношенню до грампозитивної флори, стимуляції макрофагальних реакцій в легеневій тканині, зміцненні стінки альвеол (що запобігає розвитку набряку легень), участі в регуляції системи мікроциркуляції. Синтез сурфактанту починається з 25-го тижня гестації і триває двома шляхами: 1) метилуванням етанолу (з 25-го тижня), 2) за участю фосфатиділхолінестерази (з 35-го тижня). Враховуючи перехід на термін живонародженості з 28-ми тижнів вагітності, можна очікувати зростання питомої ваги новонароджених з критично низьким гестаційним віком, і, відповідно, з незавершеним, неадекватним по відношенню до позаутробних умов існування синтезом сурфактанту.

Як в періоді новонародженості, так і в більш пізніх вікових періодах, основними відмінностями дихальної системи дітей від дорослих є показники легневих об'ємів і роботи дихання. Основні показники функції легень у дітей різного віку за зведеними даними наведені в таблиці 3.

Для практичного використання слід зазначити, що не залежно від віку дитини дихальний об'єм (ДО) складає 8 мл/кг маси тіла, а об'єм мертвого простору - 2 мл/кг.

Таблиця 3

Показники легеневої вентиляції у дітей різного віку (Александрович Ю.С.,
Пшениснов К.В., Гордеев В.И. 2013)

Показник	Вік дітей						
	новона- роджені	1 рік	3 роки	5 років	8 років	12 років	14 років
Функціональна залишкова ємність, мл	75	263	532	550	850	1370	1600
Життєва ємність легень, мл	141	475	910	1100	1730	2400	3200
Дихальний об'єм (ДО), мл	21	79	97	120	150	220	270
Частота дихань, за хв.	56	34	29	27	24	22	18
Альвеолярна вентиляція, мл/хв.	385	1245	1760	1800	2195	2790	3070

Об'єм мертвого простору, мл	7,5	21	37	49	75	105	141
Розтяжність легень, л/см Н ₂ О	0,0032	0,0048	0,039	0,058	0,075	0,089	0,14
Опір дихальних шляхів, см Н ₂ О л/хв.	42,8	26,7	17,8	13,7	8,4	5,8	4,1
Об'ємна швидкість вдиху, л/хв.	0,035	0,175	0,21	0,296	0,38	0,48	0,56
Об'ємна швидкість видиху, л/хв.	0,026	0,135	0,17	0,21	0,38	0,45	0,51
Робота дихання, кг/мл	0,004	0,004	0,026	0,028	0,029	0,034	0,036
Потреба в кисні, мл/хв/кг маси	7,5	8,0	8,5	9,2	6,8	6,5	5,2

Основними віковими відмінностями фізіології дихання у дітей є:

1) вища, ніж у дорослих, потреба в кисні вимагає відносно більших вентиляційних об'ємів. Це, в свою чергу, призводить до низького парціального тиску вуглекислого газу;

2) менша чутливість дихального центру у новонароджених на зменшення парціального тиску кисню, що затримує адаптацію параметрів дихання при виникненні гіпоксії;

3) зменшення альвеолярної вентиляції відповідно до будь-якого додаткового збільшення мертвого простору через нижчі абсолютні показники вентиляції легень;

4) збільшення ціни дихання у новонародженого пропорційно зростанню частоти дихання (ЧД), глибини дихання і опору дихальних шляхів. Це спричиняє швидкий розвиток дихальної недостатності і неможливість зменшити ціну дихання за рахунок збільшення об'ємів.

5) у новонародженої дитини регулювання вентиляції так само, як у дорослого, здійснюється за допомогою рефлекторних і біохімічних механізмів, проте ефективність функціонування цієї системи значно нижче.

6) у відповідь на гіперкапнію відбувається дуже нетривале за часом і незначне збільшення обсягу вентиляції. При супутній гіпоксемії реакція на гіперкапнію може бути відсутньою зовсім.

7) новонароджені дуже чутливі до змін P_{aO_2} . Призначення гіпероксичних дихальних сумішей призводить до помітного зменшення об'єму вентиляції. Реакція на гіпоксемію залежить від гестаційного та постнатального віку і температури тіла. Недоношені та доношені новонароджені віком до 1-го тижня життя у стані нормотермії зазвичай відповідають на гіпоксемію двофазної реакцією: нетривалий період посилення дихання з наступною депресією. У охолоджених новонароджених у відповідь на гіпоксемію розвивається депресія дихання без попереднього збільшення вентиляції.

8) рефлекс з барорецепторів легенів, що регулюють глибину і частоту дихання, у новонароджених дітей виражені сильніше, ніж у дорослих. При підвищенні тиску в дихальних шляхах відбувається помітне збільшення дихального об'єму і зменшення частоти дихання. Тому методика постійно позитивного тиску частіше й успішніше використовується при лікуванні дихальних розладів у новонароджених дітей, але слід пам'ятати, що ці рефлекс пригнічуються під дією анестетиків і седативних препаратів.

У більшості недоношених і частини доношених дітей нерідко відзначається періодичне дихання (тахіпное, яке чергується з періодами апное тривалістю 5-10 сек.). У ці періоди виникає невелика зміна рівня P_{aCO_2} і частоти серцевих скорочень, що втім не має значних функціональних наслідків. Періодичне дихання зазвичай зникає у віці 1-2 місяців.

Основні вікові анатомо-фізіологічні відмінності дихальної системи дитини.

Серед анатомічних особливостей системи дихання у дітей доцільно зупинитися на наступних:

1) діти першого року життя не мають здатності до ротового дихання, тому порушення прохідності носових ходів спричиняють виражену дихальну недостатність;

2) носові ходи у дітей раннього віку більш короткі, більш вузькі і добре васкуляризовані. Остання особливість сприяє схильності і до

травматизації, кровоточивості і набряку, що треба враховувати при назотрахеальній інтубації;

3) вузькість хоан, голосової щілини і трахеї, відносно великий розмір язика і добре розвинута лімфатична тканина ротоглоткового кільця, високе стояння гортані створюють умови для порушення прохідності дихальних шляхів. Це треба враховувати при забезпеченні прохідності дихальних шляхів і при проведенні штучної вентиляції легень масковим методом, або через повітровід чи ларингеальну маску.

4) трахея і бронхи відносно вузькі, а їх слизова оболонка добре васкуляризована, що також спричиняє високий ризик травматизації. Потовщення слизової оболонки дихальних шляхів на 1 мм у дорослого зменшує їх прохідність на 19%, а у новонародженого – на 75%. Ця особливість пояснює частий розвиток обструктивного синдрому і стенозу гортані при вірусних інфекціях дихальних шляхів у дітей раннього віку, а також обумовлює особливості техніки інтубації трахеї;

5) швидкому розвитку дихальної недостатності у дітей раннього віку сприяють вентиляційні особливості, а саме – горизонтальне розташування ребер, відносно слабкий розвиток дихальної мускулатури, часто – високе стояння діафрагми внаслідок підвищеного внутрішньочеревного тиску, активного газоутворення в кишечнику і аерофагії.

Окремо доцільно розглянути анатомічні відмінності, які обумовлюють особливості техніки інтубації трахеї. Голосова щілина у дітей раннього віку розташована на рівні III-IV шийних хребців і тільки к 4-му року розташовується на рівні V-VI шийних хребців. Надгортанник відносно маленький, м'який і розташований по відношенню до передньої стінки глотки під кутом 45° , в той час, як у дорослих він щільно злучений з основою язика. Такі особливості роблять проблематичним використання вигнутого клинка типу Макінтоша під час інтубації.

Відносно вузька трахея з добре васкуляризованою слизовою оболонкою у дітей раннього віку обумовлює необхідність у них інтубації трахеї трубками без застосування герметизуючих манжет.

Біфуркація трахеї у дітей раннього віку знаходиться на рівні III-о грудного хребця (у дорослих – на рівні V-о). Правий бронх є безпосереднім продовженням трахеї, а лівий відходить майже під кутом 90°. Тому глибоке введення інтубаційної трубки може привести до однобронхіальної (переважно - праворуч) інтубації.

Особливості анатомії легень у дітей.

Анатомічні особливості:

- ліва легеня має дві (верхню та нижню), а права – три (верхня, середня, нижня) частки, як і у дорослих;

- сегментарна будова легенів вже добре виражена у новонароджених. У правій легені розрізняють 10 сегментів, в лівій - 9. Верхні ліва і права частки діляться на три сегменти - 1, 2 і 3-ій, середня права частка - на два сегменти - 4-ий і 5-ий. У лівій легені середній частці відповідає язичкова, така, що також складається з двох сегментів - 4-го і 5-го. Нижня частка правої легені ділиться на п'ять сегментів - 6, 7, 8, 9 і 10-ий, лівої легені - на чотири сегменти - 6, 8, 9 і 10-ий. У дітей пневмонічний процес найчастіше локалізується в певних сегментах (6, 2, 10, 4, 5-м), що пов'язане з особливостями аерації, дренажною функцією бронхів, евакуацією з них секрету і можливого попадання інфекції;

- окремі частини легень у дітей розвиваються нерівномірно;

- у дітей 1-го року життя недорозвинена верхня частка лівої легені;

- верхня і середня частки правої легені мають майже однакові розміри;

- у дворічному віці співвідношення окремих часток легенів відповідає дорослим;

- термінальні бронхи легенів у новонароджених дітей закінчуються не альвеолами, а мішечками, з країв формуються нові альвеоли;

- у новонароджених дітей кількість ацинусів в 3 рази менша, ніж у дорослих;
- міжчасткові щілини у дітей раннього віку не виражені.

Особливості вентиляції легень у дітей.

Весь обсяг газу, який міститься в легенях у стані максимального вдиху, тобто загальну ємність легенів, прийнято поділяти на ряд статичних об'ємів і ємностей.

Перші дихальні рухи плода виявляються вже на 11 тижні гестаційного періоду. Періоди дихання рідко тривають більше 10 хвилин і чергуються з апное тривалістю до 1-2 годин. У третьому триместрі вагітності тривалість дихальних рухів плода досягає декількох годин на добу.

При переході від внутрішньоутробного - до позаутробного життя з легких адсорбується близько 30 мл/кг рідини. Перші кілька вдихів характеризуються розвитком високого транспульмонального тиску (близько 50 см H₂O), після чого легені новонародженої дитини майже повністю розправляються. У доношеної новонародженої загальна ємність легень становить близько 160 мл і приблизно половина від цієї величини припадає на функціональну залишкову ємність. Дихальний об'єм новонародженого дорівнює приблизно 6 мл/кг, а хвилинна вентиляція – 200-300 мл/кг/хв.

Як відомо, не все повітря, що поступає в легені, досягає перфузуючих альвеол і бере участь в газообміні. Частина ДО, яка не бере участь у газообміні, прийнято називати дихальним мертвим простором (V_D). Коефіцієнт мертвого простору в дихальному обсязі ($V_D/ДО$) приблизно однакова у всіх вікових групах і складає 0,3, або 30%. Однак малі абсолютні величини мертвого простору у новонароджених (2 мл/кг), визначають необхідність приділяти особливу увагу вибору елементів дихального контуру наркозної і дихальної апаратури.

На відміну від статистичних легеневих об'ємів, альвеолярна вентиляція (V_A) у новонародженого (100-150 мл/кг/хв) значно вище, ніж у дорослого (60 мл/кг/хв).

Механічні характеристики дихальної системи.

Транспульмональний тиск - це той градієнт тисків, який підтримує легені в розправленому стані (тиск «зсередини» вище тиску «зовні»). Під час дихання транспульмональний тиск повинен долати сили еластичної тяги легеневої тканини і сили опору газотоку за рахунок внутрішнього тертя. Градієнт тиску, необхідний для подолання сили еластичної тяги, залежить від дихального об'єму і податливості легенів або комплайнсу (C). Градієнт тиску, потрібний для подолання сил тертя, це функція опору дихальних шляхів і швидкості газотока. У підсумку транспульмональний тиск (P_{tp}) = $DO/C+RV$, где . RV – остаточний об'єм легенів.

Комплайнс - це показник розтяжності, податливості легенів, який характеризує ступінь зміни обсягу при зміні еластичного тиску на певну величину. Податливість (C) визначається як здатність до зміни об'єму на одиницю зміни тиску: $C = \Delta V / \Delta P$ і виражається в літрах на 1 см вод. ст. Податливість легень суттєво змінюється з віком (C новонародженого становить 0,004 л/см H_2O , а дорослого - 0,15 л/см H_2O).

Величина податливості залежить від морфологічних особливостей легень, обсягу крові в легневих судинах, кількості рідини в інтерстиціальному просторі, об'єму легеневої тканини, бере участь у газообміні, бронхіального тонуусу. Зниження податливості спостерігається при респіраторному дистрес-синдромі, набряку легенів, ателектазу, інтерстиціальної емфіземи, після тривалих оперативних втручань.

Аеродинамічний опір дихальних шляхів визначається величиною перепаду тисків, яка необхідна для отримання цієї об'ємної швидкості руху повітря: $R_{AW} = \Delta P / V$, см H_2O / (л.с.).

На величину аеродинамічного опору найбільший вплив має радіус повітроносних шляхів, а також їх довжина і в'язкість газу. Однак, периферичні дихальні шляхи створюють не більше 20% від загальної величини аеродинамічного опору. Це пов'язано з тим, що в результаті поділу бронхів, починаючи з четвертої генерації, їх сумарний просвіт прогресивно

зростає. Тому в клінічній практиці помітне збільшення аеродинамічного опору відзначається при порушеннях вільної прохідності верхніх і перших трьох генерацій нижніх дихальних шляхів. Різко підвищується аеродинамічний опір при крупі, підв'язочному набряку, стенозуючому трахеобронхиті. Необхідно пам'ятати, що проведення зонда у новонародженої дитини може збільшити аеродинамічний опір дихальних шляхів більш, ніж на 50%.

Дифузія газів.

Перехід газів через альвеолярно-капілярну мембрану протікає за законами фізики. Кількість газу, що переходить через легеневу мембрану в одиницю часу, тобто швидкість дифузії, прямо пропорційна тиску газу по обидва боки мембрани і обернено пропорційна опору дифузії. Для характеристики опору дифузії газів у легенях прийнято використовувати зворотну величину, провідність, звану дифузійної здатністю легенів. Це кількість газу, що переходить через альвеолярно-капілярну мембрану за 1 хв, при різниці парціального тиску газу по обидва боки мембрани в 1 мм рт. ст. Дифузійна здатність пропорційна поверхні легень, тому в педіатричній практиці зазвичай орієнтуються не на абсолютні цифри дифузійної здатності, а на ставлення їх до функціональної ємності. Ця характеристика приблизно однакова у дітей всіх вікових груп.

Порушення дифузії газів зазвичай позначається лише на газообміні кисню, оскільки його розчинність, а відповідно і дифузійна здатність в 20 разів менша, ніж у вуглекислого газу. Альвеолярно-артеріальний градієнт CO_2 починає збільшуватися тоді, коли дифузія падає більш ніж в 10 разів.

Порушення дифузійної здатності спостерігаються при набряку легенів, респіраторний дистрес-синдром, інтерстиціальній пневмонії, бронхолегеневої дисплазії та деяких інших захворюваннях. Однак, більш значущі порушення дифузійної здатності відбуваються при зменшенні поверхні ефективного газообміну, наприклад після великих резекцій легеневої тканини, а частіше при виражених порушеннях вентиляційно-перфузійних відносин.

Вентиляційно-перфузійні відносини.

Ефективність легеневого газообміну залежить не стільки від абсолютних значень альвеолярної вентиляції або легеневого кровотоку, скільки від співвідношення цих величин. У першу добу після народження перфузія легенів переважає над вентиляцією. Надалі рівень загального вентиляційно-перфузійного відношення встановлюється такий же, як у дорослих, і складає 0,8. Схематично можуть бути представлені три варіанти розподілу вентиляції і кровотоку.

1. Вентиляція відповідає кровотоку ($V_A/Q=0,8$). В цьому випадку кров, відтікаючи від альвеол, буде мати нормальний газовий склад.

2. Вентиляція переважає над кровотоком ($V_A/Q>0,8$). Цей варіант виникає при гіпервентиляції нормально перфузуючих альвеол або при нормальній вентиляції і зниженому легеневому кровообігу. При цьому, парціальний тиск кисню в крові залишиться нормальним, а P_aCO_2 - буде зменшуватися.

3. Вентиляція менше кровотоку ($V_A/Q<0,8$). Така ситуація можлива при зниженій вентиляції на тлі збереженого кровотоку або у разі збільшення кровотоку вище нормальних величин. В цих умовах розвивається артеріальна гіпоксемія, а парціальна напруга вуглекислого газу тривалий час залишається нормальною у зв'язку з його високою дифузійною здатністю.

Під час операції і наркозу відбуваються помітні зміни як загальних, так і регіонарних вентиляційно-перфузійних відносин. Однією з головних причин, що викликають ці зміни, є тривале нерухоме положення хворого під час операції. Приблизно через 1-2 години відбувається зміщення регіонарної вентиляції знизу вгору, в той час як перфузується переважно нижні відділи легенів. Крім того, у пацієнта, який знаходиться в горизонтальному положенні, життєва ємність легень зменшується в середньому на 8-10% через більш високе стояння купола діафрагми. Вплив на вентиляційно-перфузійні показники мають також штучна вентиляція легень (ШВЛ), інгаляції гіпероксических дихальних сумішей, дія анестетиків, транквілізаторів та

деяких інших лікарських препаратів.

Порушення легеневої перфузії можуть спостерігатися після масивних гемотрансфузій. Патогенез цих порушень пов'язаний з обструкцією легневих капілярів агрегатами з клітинних елементів крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів).

Легеневий сурфактант.

Сурфактант - це мономолекулярний шар поверхнево-активних речовин, що знаходиться на межі розділу між альвеолярним епітелієм і повітрям. Зменшуючи поверхневий натяг, сурфактант перешкоджає спадінню альвеол під час експіраторної фази. Він також емульгує грудочки мокротиння, перешкоджаючи агломерації і зменшуючи адгезію. Крім того, ліпідні компоненти сурфактанту підвищують макрофагальную фагоцитарну активність і зменшують запалення, інгібуючи секрецію інтерлейкінів (ІЛ-1 та ІЛ-6).

Сурфактант на 90% складається з ліпідів і на 10% - з білків. Основна частка перших припадає на фосфоліпіди, а з усіх фосфоліпідів більше 70% складають фосфатидилхоліни, в основному діпальмітоїлфосфатидилхолін, що володіє поверхнево-активними властивостями.

Синтезується сурфактант альвеолярними епітеліальними клітинами 2-го типу, починаючи з 22-26 тижні внутрішньоутробного розвитку. До 32 тижня синтез сурфактанту здійснюється за допомогою метилтрансфераз, а в більш пізні терміни гестації і після народження переважає більш ефективний фосфохолінтрансферазний шлях. Швидкість оновлення поверхнево-активних фосфоліпідів у легенях у дорослих становить 14 годин, а в період новонародженості вона в 10-12 разів вища. Такі патологічні стани періоду ранньої адаптації як гіпоксія, гіпервентиляція, гіпероксія, переохолодження, перегрівання, збільшують швидкість руйнування сурфактанту.

Недостатній синтез і (або) швидка інактивація сурфактанту, маленький діаметр альвеол, висока податливість грудної клітини і низька розтяжність легеневої тканини у недоношених дітей призводить до прогресуючого

ателектазування легенів і розвитку респіраторного дистрес-синдрому (РДС).

Визначення концентрації фосфоліпідів (лецитін/сфінгомієлін) в навколоплідних водах використовують для оцінки зрілості легенів плоду. Відношення лецитін/сфінгомієлін менше 1 спостерігається до 32 тижнів гестаційного розвитку, рівне 2 – приблизно на 35 тижні і 4 – 6 у доношеної дитини.

Таким чином, можна виділити значення сурфактанту:

1. Під час вдиху сурфактант забезпечує розправлення альвеол (завдяки йому треба докласти меншу силу, щоб їх розправити) і запобігає їх розриву.
2. Під час видиху запобігає спаданню альвеол, зменшуючи сили поверхневого натягу.
3. Сприяє очищенню альвеол. Сурфактант постійно рухається у напрямку до виходу з альвеол. Разом з ним з поверхні альвеол видаляються частки пилу і зруйнований епітелій.
4. Сприяє збереженню сухої поверхні альвеол, що на 50% зменшує випаровування води через легені.
5. Захисне. 10% маси сурфактанта складають білки, які активують протимікробні і противірусні механізми легенів, посилюють фагоцитарну активність легеневих макрофагів.

Недихальні функції легенів.

Частки і деякі мікроорганізми, які осідають в дихальних шляхах, фагоцитуються альвеолярними макрофагами і потім видаляються миготливим епітелієм або перероблюються під дією гідролаз. Продуктується плазматичними клітинами імуноглобулін А (IgA) нейтралізує певні віруси і сприяє лізису бактерій. Захисну функцію виконують також інтерферон, лізоцим, лактоферин.

Нормальне функціонування альвеолярного епітелію може порушуватися у зв'язку з недостатнім зволоженням і зігріванням дихальної суміші при використанні штучних повітроносних шляхів (інтубаційна трубка,

трахеостомічна канюля), токсичним впливом інгаляційних анестетиків і лікарських препаратів (фторотан, закис і оксид азоту, кортикостероїди, саліцилати та ін), а також при ацидозі, гіпоксії, гіпокапнії, гіпотермії і багатьох інших патологічних станах.

Легені є важливим регулятором рівня багатьох біологічно активних речовин у крові. Клітинами легенів секретуються або вивільняються гістамін, простагландини E і F, брадикінін, серотонін, ангіотензин II і багато інші субстанції. У той же час, такі вазоактивні речовини, як ангіотензин I, серотонін, АТФ, простагландини, норадреналін майже повністю або в значній мірі видаляються або інактивуються при одноразовому проходженні крові через легені.

Легені, як еластичний резервуар можуть депонувати велику кількість рідини, підтримуючи безперервність кровотоку і беручи участь у регуляції ОЦК. Нарешті, капілярна мережа легенів є біологічним фільтром, який очищає кров від патологічних домішок: клітинних агрегатів, згустків фібрину та ін.

Розділ 4. Клінічна фізіологія кровообігу

Фетальний кровообіг та особливості кровообігу новонародженої дитини.

Система кровообігу дітей має низку відмінностей від системи кровообігу дорослих. Це обумовлено процесом її анатомічної та фізіологічної перебудови під час зміни внутрішнього розвитку дитини на позаутробний та пристосуванні системи кровообігу до змін у потребах органів та тканин дитин у кисні та нутрієнтах, інтенсивності метаболізму тощо, під час позаутробного росту та розвитку.

До основних відмінностей серцево-судинної системи дитини належать:

1. Можливість функціонування фетальних комунікацій,
2. Відносна гіперволемія та незріла архітектоніка міокарда, які здатні сприяти швидкому розвитку синдрому малого серцевого викиду.

Період новонародженості характеризується максимальним напруженням фізіологічних механізмів адаптації системи кровообігу до позаутробних умов існування. Протягом перших годин життя відбувається зменшення кровотоку через фетальні комунікації – овальне вікно та артеріальну (Баталову) протоку. Проте, овальне вікно зберігається відкритим протягом перших 4-5 діб життя майже у 50% дітей. У певної кількості дітей анатомічне закриття овального вікна відбувається лише наприкінці 2 року життя. Наявність відкритого овального вікна призводить до функціонування ліво-правого шунта, але, під час діастолі може спостерігатися незначне право-ліве скидання крові, що обумовлено діастолічною ригідністю правого шлуночка.

Артеріальна протока може лишатися відкритою протягом кількох годин, і навіть діб, після народження. Нормальним вважається закриття артеріальної протоки протягом 48 годин від народження. Її закриттю сприяє більше насичення крові киснем. У разі, якщо вона функціонує після 72 години від народження, діагностується вроджена вада серця - персистуюча артеріальна протока (рис.1).

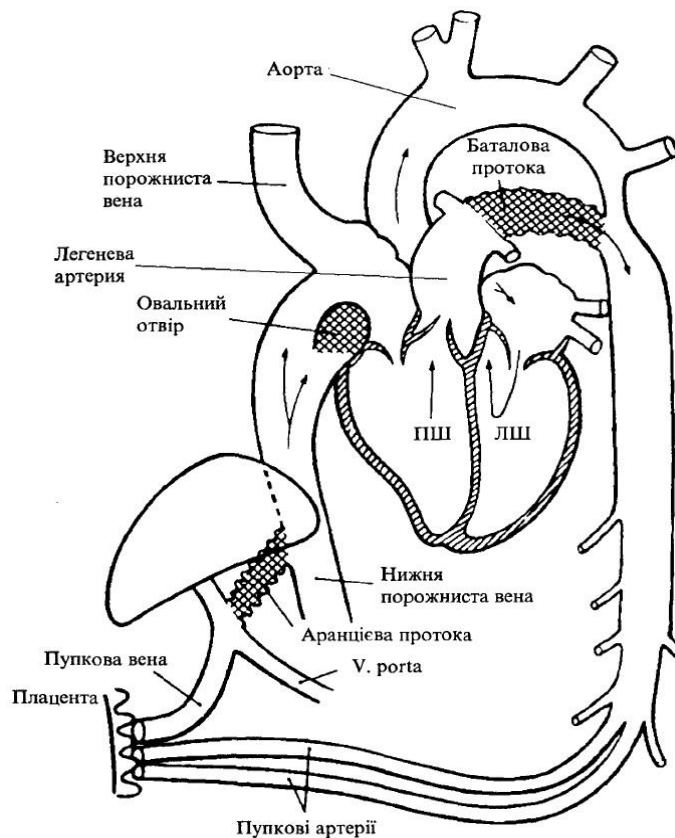


Рис.1. Кровообіг плода та новонародженого

При вроджених вадах серця фетальні комунікації можуть функціонувати протягом тривалого часу, при цьому, в деяких випадках, відкрита артеріальна протока є важливим фактором компенсації, тому її раннє закриття намагаються попередити при наявності дуктально-залежного легеневого чи системного кровообігу.

Суттєвим для пребудови кровообігу після народження дитини є зниження високого легеневого (ЛСО) та загального судинного опору (ЗСО). Перші вдихи дитини, розкриття альвеол, припинення інтранатальної гіпоксемії та дії обумовленого нею рефлексу Ейлера-Лілієстранда зменшують ЛСО на 70% протягом першої доби життя. Фізіологічних значень ЛСО набуває на 2-4 тижні життя. Завдяки зниженню ЛСО відбувається зростання легеневого кровообігу у 8-10 разів.

Основні анатомо-функціональні складові кровообігу. Співвідношення між переднавантаженням, післянавантаженням та розтяжністю шлуночків у дітей першого року життя, порівняно із дорослими,

також відмінні. Найбільш важливим є менший комплаєнс шлуночків та практично максимальне переднавантаження протягом значно меншого часу діастоли. Завдяки цьому гетерометричний закон регуляції серця (закон Франка-Старлінга) у дітей віком до 1 року виконується не у повному обсязі. Отже, якщо у дорослої людини збільшення серцевого викиду здійснюється через зростання переднавантаження та ударного об'єму лівого шлуночка, то у дітей збільшення серцевого викиду відбувається через збільшення частоти серцевих скорочень (рис. 2.).

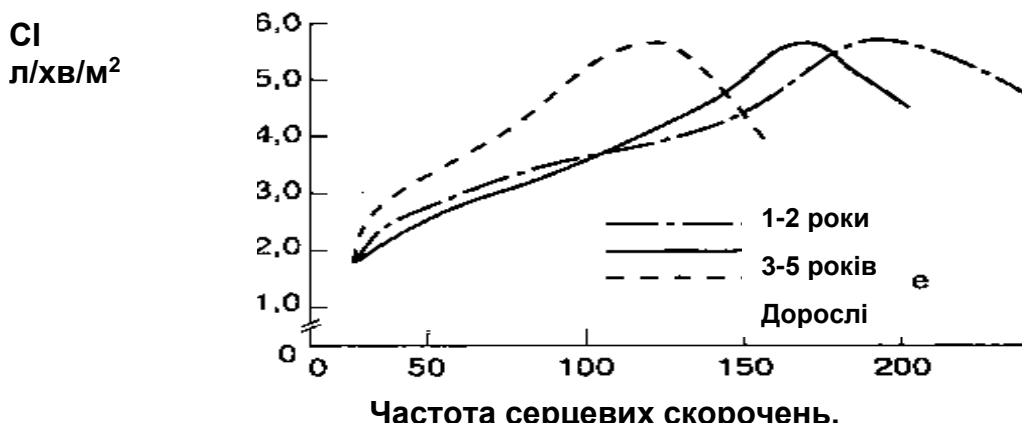


Рис.2. Механізми регуляції серцевого викиду у дітей та дорослих

Хвилинний об'єм серця (ХОС) у новонародженої дитини становить близько 300 мл/кг маси тіла, ударний об'єм серця (УО) – 1,5 мл/кг маси тіла. Відповідно до збільшення розмірів серця УО зростає, а ЧСС знижується, що супроводжується зниженням ХОС до 100 мл/кг у підлітків та 70 мл/кг маси тіла у дорослої людини.

ЧСС визначається власною частотою спонтанної деполяризації синусового вузла, яка розраховується за формулою:

власна частота спонтанної діастолічної деполяризації синусового

$$\text{вузла} = 118 / \text{хв} - (0,57 \times \text{вік})$$

Післянавантаження у великому колі кровообігу також вважається збільшеним порівняно із дорослими через фізіологічну гіпотонію. Саме тому, зниження артеріального тиску у дітей відбувається лише при втраті понад 25% об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Отже, провідною ознакою шоку у

дітей є розлади перфузії у вигляді подвження часу заповнення капілярів понад 3 сек, але не артеріальна гіпотонія. При цьому доцільно зауважити, що втрата 25-35% ОЦК дитиню перших років життя є потенційно смертельною, адже тривалість очікуваного життя при крововтраті згаданого об'єму становить лише 20 хвилин!

Новонароджені діти майже цілковиті симпатикотоніки. Відсутність вагусних реакцій дає можливість проводити ларингоскопію та інтубацію без значного ризику брадикардії. У дітей віком понад 1 рік поступово зростає вплив парасимпатичної нервової системи, формуються вагусні рефлекторні реакції. У 90% дітей віком 1-7 років спостерігається чіткий окулокардіальний рефлекс, а у 60-75% дітей – дихальна аритмія, що пов'язано з гальмуванням тону ядер блукаючого нерва дихальним центром. Дихальна аритмія знову з'являється у підлітковому віці. Високий тонус блукаючого нерву в цей період проковує брадикардію і уповільнення передсердно-шлуночкової провідності.

Основні показники гемодинаміки та їх зміни у дітей різних вікових груп.

Найбільш доступними для клінічної оцінки гемодинаміки є показники артеріального тиску (систоличного, діастолічного та середнього), частоти серцевих скорочень та центрального венозного тиску.

Приблизно нормальні вікові величини систолічного АТ можна розрахувати за формулою:

$$\text{АТ сист.} = 90 + 2\text{В}, \text{ (Михельсон В.А., 2003)}$$

де АТ сист – систолічний АТ, В – вік дитини в роках.

Діастолічний АТ розраховують за формулою:

$$\text{АТ діаст.} = 60 + 2\text{В}, \text{ (Михельсон В.А., 2003)}$$

де АТ діаст – діастолічний АТ, В – вік дитини в роках.

Середній артеріальний тиск обчислюють за формулою:

$$\text{САТ} = \text{АТ діаст.} + (\text{АТ сист.} - \text{АТ діаст.}) / 3, \text{ (Михельсон В.А., 2003)}$$

де САТ – середній АТ, АТ сист – систолічний АТ, АТ діаст – діастолічний АТ.

Доцільно пам'ятати, що сучасні монітори вимірюють САТ осцилометричним методом, а не розраховують його за формулами, отже показники розрахованого та визначеного моніторами САТ можуть дещо відрізнятись. Фізіологічні показники АТ представлені нижче (табл.4).

Таблиця 4

Фізіологічні значення показників артеріального тиску у дітей різних вікових груп

(Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И, 2014)

Вік	АТ сист. (мм рт.ст.)	АТ діаст. (мм рт.ст.)	САТ (мм рт.ст.)
Новонароджені	60-80	40-50	48-63
1-2 роки	80-85	45-50	60-65
3-6 років	88-96	52-58	69-72
7-9 років	92-100	53-58	70-74
10-12 років	105-112	58-64	78-82
13-15 років	106-114	61-66	80-84

Показник САТ є дуже важливим у співставленні з показником центрального венозного тиску (ЦВТ), адже різниця між САТ та ЦВТ відбиває перфузійний тиск, підтримання якого забезпечує оптимальні умови для кровопостачання органів та тканин. Хоча показник ЦВТ традиційно вважається мірою переднавантаження, важливо розуміти, що ізольована та дискретна його оцінка не дає можливості точно визначити переднавантаження, особливо для лівого шлуночка у дітей з критичними розладами гемодинаміки. Наприклад, високий ЦВТ у хворого з респіраторним дистрес-синдромом, легеневою гіпертензією, правошлуночковою недостатністю не виключає гіповолемії для лівого шлуночка, збільшення ЦВТ при застосуванні позитивного тиску під час видиху не відбиває збільшення переднавантаження. Норми ЦВТ не існує.

Орієнтовні межі фізіологічного ЦВТ у дітей знаходяться у інтервалі 2-6 мм рт.ст. (Rogers M, 2012).

Провідним методом, яким доцільно користуватися для визначення показників центральної гемодинаміки у дітей, має бути ультразвукова кардіоскопія – неінвазивне та максимально доступне дослідження здатне визначити переднавантаження (кінцево-діастолічний розмір - КДР, кінцево-діастолічний об'єм - КДО), систолічну (фракція викиду - ФВ) та діастолічну (за умов проведення доплерографії) функцію шлуночків серця, показники серцевого викиду (УО, ХОС, серцевий індекс - СІ), та, у сполученні з відомими показниками артеріального тиску – стан післянавантаження – індекс загального периферичного судинного опору (ІЗПСО) (табл.5).

Таблиця 5

Нормальні показники гемодинаміки у дітей різних вікових груп
(зведені дані за В.С. Приходько і співав., 1987 р.; Rogers M.C., et al,
1996 р.; Воробйов А.С., Бутаєв Т.Д., 1999 р.)

Показник	Новонароджені	1-6 міс	6-12 міс	1-2 роки	2-3 роки	3-6 років	7-10 років	11-13 років	14-16 років
ЧСС (уд/хв)	138,0 ±3,5	144,0 ±2,6	131,0 ±2,3	120,0 ±3,0	103,0 ±2,9	96,0 ±6,0	84,0 ±6,0	78,0 ±6,0	74,0 ±4,0
КДР (см)	1,9 ± 0,2	2,2 ±0,2	2,55 ±0,15	2,75 ±0,25	3,25 ±0,25	3,45 ±0,05	3,65 ±0,05	4,05 ±0,05	4,4 ±0,1
КСР (см)	1,35 ±0,15	1,4 ±0,2	1,55 ±0,15	1,7 ±0,2	2,05 ±0,15	2,35 ±0,05	2,2 ±0,2	2,65 ±0,05	2,85 ±0,05
УО (мл)	7,8 ±2,2	11,0 ±3,0	17,0 ±3,5	20,0 ±4,0	29,0 ±6,0	33,0 ±1,5	37,5 ±1,5	44,5 ±1,5	59,0 ±1,5
ХОС (л/хв)	1,05 ±0,35	1,57 ±0,35	2,25 ±0,45	2,6 ±0,8	2,95 ±0,55	3,05 ±0,15	3,2 ±0,3	3,45 ±0,35	4,3 ±0,3
СІ (л·хв/м ²)	4,75 ±1,25	5,0 ±1,2	5,3 ±1,1	5,15 ±1,75	4,8 ±1,6	4,1 ±0,2	4,5 ±0,5	4,5 ±0,5	4,5± 0,5
ФВ (%)	64±7	65±8	75±5	70±6	70±6	67±2	63	64	62
ІЗПСО (дин·с·см ⁻⁵ /м ²)	1200 ±400	1200 ±400	1200 ±400	1200 ±400	1200 ±400	1200 ±400	1200 ±400	1200 ±400	1200 ±400

Система транспорту та споживання кисню, її вікові особливості у дітей.

Обговорюючи вікові особливості системи кровообігу у дітей, доцільно зупинитися на кількісних та якісних характеристиках системи крові, які відбивають об'ємні параметри (об'єм циркулюючої крові – ОЦК), та ефективність кисневого транспорту і реологію (гемоглобін – Нб, та гематокрит – Нт).

Фізіологічні значення ОЦК залежать від віку дитини і у недоношених новонароджених складають 100 мл/кг, надалі вони поступово зменшуються до 65 мл/кг у підлітків. Рівень гемоглобіну та гематокриту у новонароджених також значно більший, ніж у дітей старшого віку, що обумовлено наявністю гемоглобіна фетального типу (HbF), якій має відмінності у аффінітеті до кисню порівняно з гемоглобіном дорослого типу – HbA. Знання показників Нб, Нт та ОЦК дуже важливо для оцінки об'єма крововтрати та розрахунку гемотрансфузії (табл. 6).

Таблиця 6

Фізіологічні показники гемоглобіну, гематокриту та об'єму циркулюючої крові у дітей різного віку (Bikhazi G.B., Cook D.R., 1990)

Вік	Нб (г/дл)	Нт (%)	ОЦК мл/кг
недоношений	20,0	45 %	90-100
1 день	19,5	54 %	80-90
2 - 3 день	19,0	53 %	80-90
4 - 8 днів	18,3	52 %	80-90
9 - 13 днів	16,5	49 %	80
3 - 5 міс	12,2	36 %	75 - 80
1 рік	11,2	35 %	75 - 80
3 роки	12,5	36 %	70 - 75
5 років	12,6	37 %	70 - 75
11 - 15 років	13,4	39 %	65 - 70

Комплексна оцінка системи кровообігу у дітей відкриває перед анестезіологом можливість оцінки транспорту та споживання кисню (табл.7).

Таблиця 7

Інтегральні показники системи транспорту та споживання кисню

(Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И, 2014)

Показник	Формула для розрахунку	Норма	Одиниці вимірювання
Вміст кисню у артеріальній крові	$CaO_2=(1,34 \cdot Hb \cdot SaO_2)+(PaO_2 \cdot 0,003)$	570-670	мл/л
Дебіт кисню	$DO_2=CI \cdot CaO_2$	570-670	мл/хв/м ²
Споживання кисню	$VO_2=[(CaO_2-CvO_2) \cdot CI] \cdot 10$	130-200	мл/хв/м ²
Насичення киснем центральної венозної крові CvO ₂		65-75	%
Коефіцієнт утилізації кисню	$KYK=(SaO_2-SvO_2)/SaO_2$	0,24-0,28	

Отже, підводячи підсумки, необхідно наголосити, що система кровообігу у дітей має суттєві морфологічні та функціональні відмінності від дорослих. Фізіологічні показники її змінюються протягом дитинства відповідно до віку, що потребує чітких знань з боку анестезіолога. Недостатні знання щодо особливостей гемодинаміки у дітей можуть бути чинником грубих помилок у практичній діяльності анестезіолога.

Розділ 5. Клінічна фізіологія та патологія системи гемостазу

Система гемостазу, її функції, фази гемостазу

Згортання крові - здатність організму контролювати плинність крові при пошкодженні судин, яка є найважливішим фактором виживання.

Рідкий стан крові та замкнутість (цілісність) кровеносного русла є необхідними умовами життєдіяльності. Ці умови створює система гемостазу, яка зберігає циркулюючу кров у рідкому стані та відновлює цілісність шляхів її циркуляції.

Функції:

1. Активація коагуляційних механізмів у відповідь на пошкодження.
2. Попередження спонтанної коагуляції.
3. Відновлення тканинної перфузії після завершення процесу загоєння рани (фібрinolіз).

Фази:

I. Судинна фаза.

Пусковим механізмом, який активує судинну фазу гемостазу - є ураження стінок кровоносних судин (рис. 3) та оголення субендотеліальних тканинних структур й колагену (активація тканинного фактору).

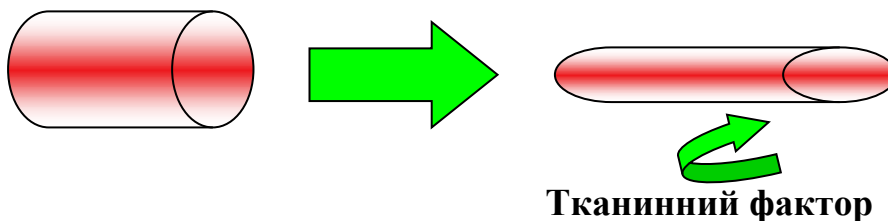


Рис.3. У відповідь на пошкодження ендотелію судини виникає локальна вазоконстрикція та уповільнення кровопливу, ця реакція забезпечується , адреналіном, норадреналіном, серотоніном та ін., які звільняються з пошкоджених тромбоцитів, заголення тканин (колаген) активує тканинний фактор и запускає коагуляцію

II. Тромбоцитарна фаза

Судинний ендотелій попереджає прилипання та агрегацію тромбоцитів
При пошкодженні судини починається адгезія та агрегація тромбоцитів

Тромбоцити мають рецептори для фактора Віллебранда та фібриногена.

- **Тромбоцити:**

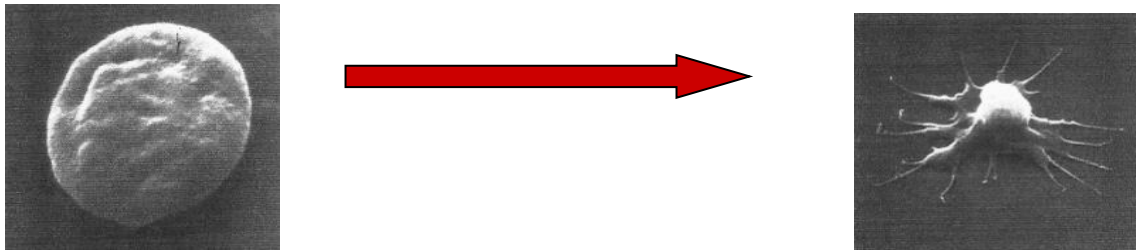
Секретують фактори згортання (реакція звільнення)

Здатні - змінювати форму та утворювати густу корку

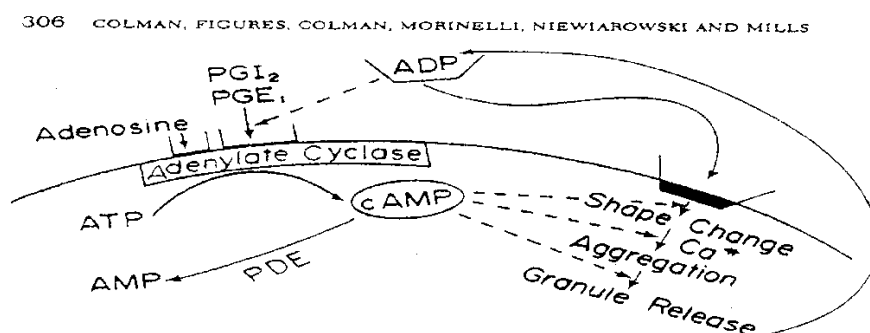
ФУНКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ

- Адгезія до пошкодженого ендотелію;
- Зберігання АДФ та білків, які виділяються при їх активації;
- Агрегація з другими тромбоцитами);
- Забезпечення поверхні (фосфоліпідної матриці) для коагуляційних реакцій.

Під впливом фактору Віллебранда й колагену в субендотелію судин, відбувається активація тромбоцитів , які, змінюють форму, набухають та утворюють шиповидні паростки, прилипають (адгезують) до волокон сполучної тканини (рис.4).



- Рис.4 Агрегація тромбоцитів



. Colman et al., *Identification of Two Distinct Adenosine Diphosphate Receptors in Human Platelets*, Trans. Am. Ass. Phys. 93:305, 306 (2011)

-Запускається колагеном та АДФ.

-АДФ підсилює агрегацію завдяки підвищенню Ca⁺⁺ та зниженню цАМФ.

-АДФ викликає зміну форми тромбоцитів, що дозволяє їх зв'язування з фібриногеном.

Колаген субендотелія та тромбін індуциують звільнення складу гранул тромбоцитів. Виділенн фактору Віллебранда, потенціює адгезію. Серотонін, катехоламіни, тромбоцитарний фактор росту (ТФР) викликають зменшення просвіту судин та сповільнення кровопливу. Адгезія тромбоцитів до субендотелія завершується у перші 3 – 10 секунд з моменту ураження судини.

Прилипання тромбоцитів до судинної стінки призводить до набухання та склеювання кров'яних пластинок між собою (цьому сприяють паростки тромбоцитів), які створюють агрегати з 3 – 20 клітин. Ці агрегати накладаються на первинно адгезованої клітини, фактично відбувається накладення тромбоцитів на ділянку ураженої судини. Внаслідок чого формується первинний тромб, який складається тільки з тромбоцитів та повністю перекриває просвіт судини, яка кровоточить. Судинно-тромбоцитарний гемостаз закінчується ретракцією тромбоцитарного тромбу – його ущільненням та закріпленням в уражених ділянках судин за рахунок скорочення актоміозиноподібного (утримує суб'єдиниці А і М, які схожі з актином і міозином) білка тромбоцитів – тромбостеніну (АТФ – залежний процес), що забезпечує віджим та ущільнення тромбу. Утворюється нестійкий, пухкий білий тромбоцитарний тромб. У такий спосіб відбувається зупинка кровотечі у невеликих судинах з низькою швидкістю кровопливу.

Інші фактори:

Тромбоксан – підсилює агрегацію тромбоцитів, та викликає вазоконстрикцію гладком'язових судин.

Простациклін – зменшує агрегацію тромбоцитів та викликає вазоділятацію гладком'язових судин.

Важливу роль у агрегації тромбоцитів відіграють похідні арахідонової кислоти, яка звільняється з мембранних фосфоліпідів тромбоцитів і ендотелію судин внаслідок активації фосфоліпаз. Під впливом циклогенази створюються простагландини, з них у тромбоцитах під впливом тромбоксан – синтетази створюється дуже могутній агрегант – тромбоксан - А₂, а у

ендотелії судин один з найсильніших антиагрегантів та вазодилататорів – простациклін PGE. Тривалість життя тромбоксана, простацикліна та інших простагландинів кілька хвилин, але їх значення у регулюванні та патології гемостазу занадто велике. Вони забезпечують тригерний механізм реалізації адгезивно – агрегаційної функції тромбоцитів. Для здійснення цієї функції необхідні ряд плазменних кофактори агрегації – іони кальцію і магнію, фібриноген, альбумін та два білкових кофактора – агрексони А і В, фосфоліпідний кофактор та ін. Парапротеїни, кріоглобуліни та продукти фібринолізу інгібують агрегацію тромбоцитів. В нормі рівень тромбоксану та простацикліну знаходяться в рівновазі. При патологічних станах інгібується синтез простацикліну і домінують ефекти тромбоксану.

III. Коагуляційна фаза.

Фізіологічна роль судинно – тромбоцитарної гемостазу – це первинна зупинка кровотечі за рахунок формування нестійкого тромбоцитарного тромбу, який може забезпечити зупинку кровотечі у маленьких судинах де низька швидкість кровопливу та тиск, але зупинка кровотечі у великих судинах неможлива без коагуляційного гемостазу.

Згортання крові (гемокоагуляція) – це складний ферментативний процес, у якому приймають участь :

- згортаюча система (прокоагулянти);
- протизгортаюча систем (антикоагулянти);
- фібринолітична (забезпечує лізис фібринового згустку, та відновлення перфузії тканин).

Функція системи згортання крові в організмі полягає у тому, щоб остаточно зупинити кровотечу шляхом щільної закупорки уражених судин червоним тромбом - це фібринова сітка з клітинами крові (еритроцитами, тромбоцитами, лейкоцитами.) . Процес формування остаточного тромбу протікає у 3 етапу, кінцевими продуктами кожного з них є протромбіназа, тромбін й фібрин.

Процес згортання на першому етапі (утворення протромбінази) може протікати за двом'я шляхами (механізмами): зовнішньому та внутрішньому.

З моменту утворення протромбінази, яка активує процеси перетворення протромбіну у тромбін, гемостаз йде за єдиним шляхом.

У процесі гемокоагуляції приймають участь 13 розчинних факторів згортання.

-Біосинтез цих факторів залежить від вітамінів К1 и К2

-Більшість факторів – це ферменти, у нормальному стані неактивні та здатні до послідовної активації

Міжнародна номенклатура плазмових факторів згортання

I	Фібриноген
II	Протромбін
III	Тканьовий тромбопластин, тканинний фактор
IV	Йони Ca ⁺⁺
V	Проакцелерін (лабільний фактор)
VII	Проконвертин (стабільний фактор)
VIII	Антигемофільний глобулін А (Гемофілія А)
IX	Плазмовий компонент тромбопластину, ф-р Кристмаса, антигемофільний фактор В (Гемофилия В)
X	Фактор Стюарта-Прауера, протромбіназа
XI	Плазмовий попередник тромбопластину, ф-р Розенталя (Гемофілія С)
XII	Фактор Хагемана, контактний фактор
XIII	Фібринстабілізуючий фактор

Зі усіх плазмових факторів згортання лише фактор VII (проконвертин) використовується винятково в зовнішньому механізмі згортання. Фактори XII, XI, IX, VIII та прекалікреїн використовуються у внутрішньому механізмі згортання. Фактори X, IX, II, та I використовуються у загальному шляху згортання. Кінцевим продуктом системи, яка згортається, є фібрин.

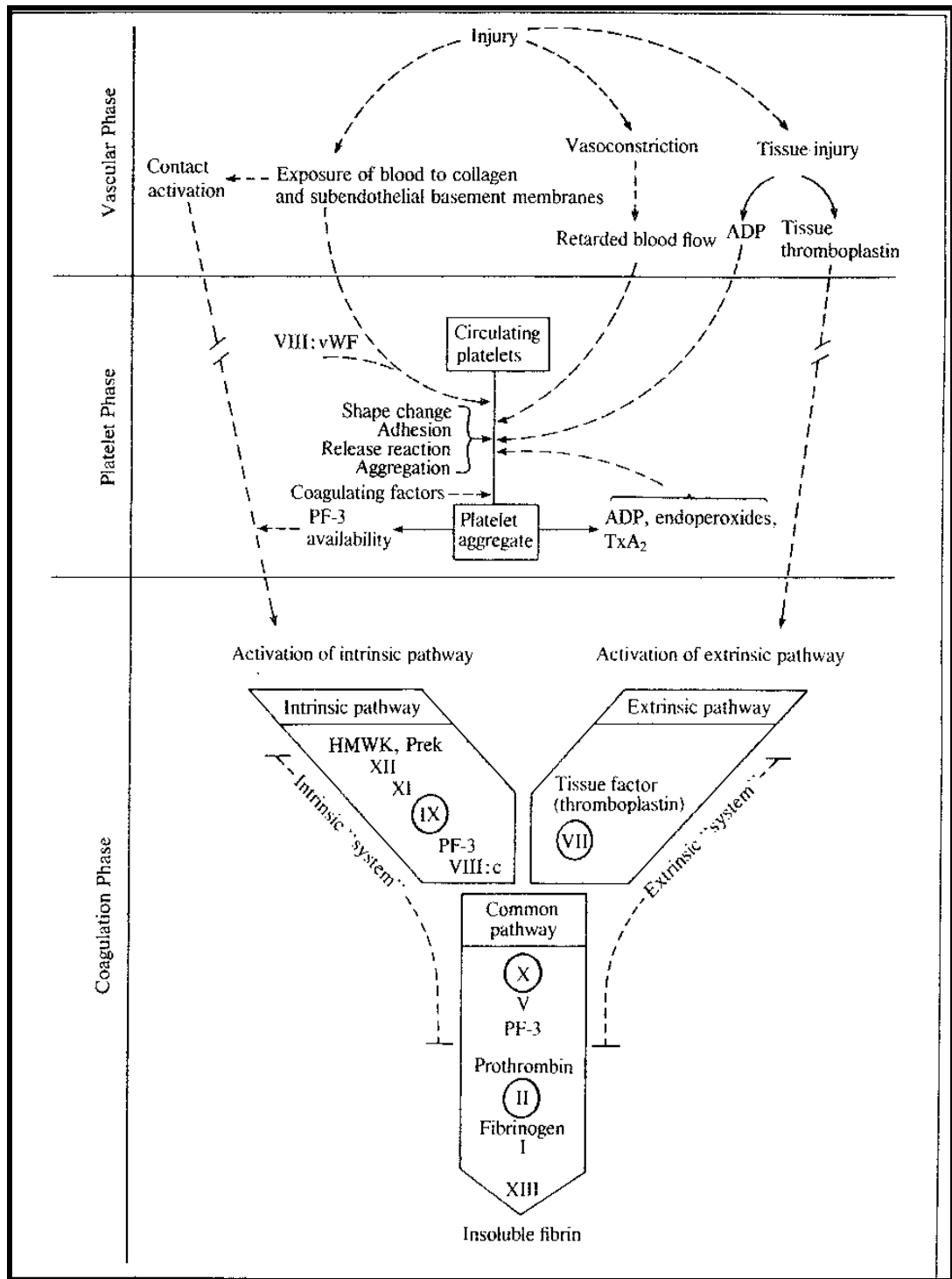
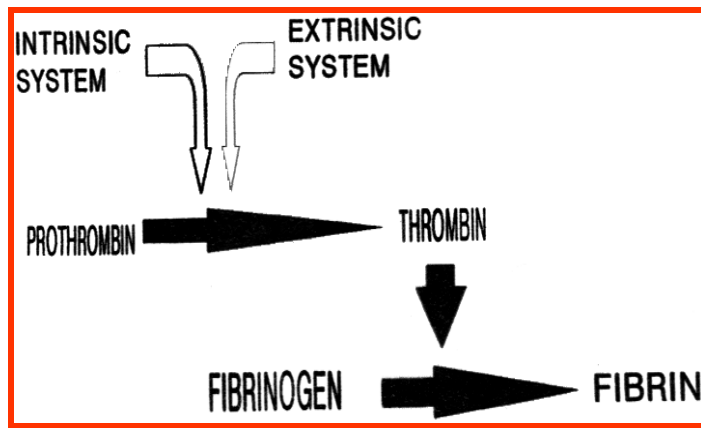
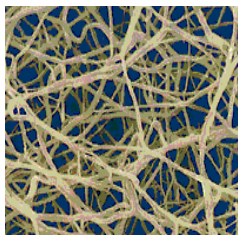


Схема 1. Фази гемостазу. Зовнішній та внутрішній шляхи коагуляційної фази.

Обидва шляхи сходяться у одній точці (схема 2).



Фібриноген– волокнистий розчинний протеїн, складає 3% плазми крові(рис. 5).



Ядро реакції згортання містить у собі тільки дві молекули фібриноген та тромбін (рис.6).

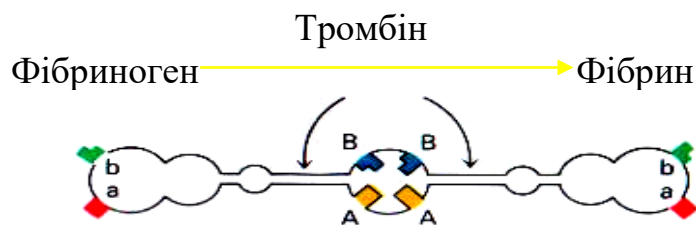


Рис. 6. Тромбін відщеплює 2А та 2В пептиди, перетворює фібриноген у фібрин. Білки фібрину з'єднуються, завдяки афінитету а та b шляхом «клейких» розщілин, які утворюються після виділення пептидів А та В.

Антикоагулянтна система гемостазу

Роль. Підтримує кров у рідкому стані та обмежує процеси тромбоутворення.

Рідкий стан крові утримується завдяки:

- руху (за рахунок швидкості кровопливу не досягається високої концентрації факторів згортання);
- антитромботичним якостям ендотелія судин (z-потенціал, адсорбція факторів згортання);

-присутності природніх антикоагулянтів (самий потужний -антитромбін III, завжди знаходиться у кров'яному руслі й його функція розрахована на зв'язування тромбіну.

Первинні антикоагулянти:

- Антитромбін III ($\alpha 2$ – глобулін) є плазмовий кофактор гепарину (активується гепарином на поверхні ендотелію), інгібує дію тромбіну та плазмових факторів (Ха, IXа, XIа, YIIа, XIIа) за винятком фактору YII.
- Гепарин (полісахарид) – інгібітор полівалентної дії, якій обмежує усі фази гемокоагуляції. Він утворює комплекс з антитромбіном III, трансформує його у антикоагулянт негайної дії та активує неферментний фібриноліз.
- $\alpha 2$ -Макроглобулін – інгібує тромбін, плазмін, калікреїн.
- Протеїн S – кофактор протеїну C.
- Протеїн C – вітамін K – залежний антикоагулянт, інактивує фактори YIII та Y за допомогою протеїну S та тромбомодуліну
- $\alpha 1$ -Антитрипсин – інгібітор тромбіну, факторів IXа, XIа, XIIа, плазміну та калікреїну та інших.

Вторинні антикоагулянти.

За своєю природою уявляють з себе «відпрацьовані» фактори згортання. Так фібрин абсорбує та нейтралізує до 90% тромбіну, тому його називають антитромбін I. Пептиди, які відщеплюються від фібриногену мають антикоагулянтні якості. . Продукти деградації фібриногену/фібрину , які утворюються при участі плазміну інгубують агрегацію тромбоцитів, та процес полімеризації фібрин – мономерів.

Протизгортаюча система починає працювати паралельно з активацією системи коагуляції - з моменту, коли з'являються перші порції активного XII фактору. Антикоагулянти блокують лише активні форми плазмових факторів крові.

Фібринолітична система гемостазу.

Відновлення кровотоку у судині, та його реканалізація забезпечується лізуючою дією на тромб кінцевого продукту плазмової системи – ферменту плазміну (фібринолізину), якій утворюється з– плазміногену. Причому лизіс тромбу здійснюється на різних етапах формування фібринового тромбу: від фібрин – мономера, розчинних комплексів фібрин – мономера й до фібрину I.

Плазмова система складається з двох ланок:

1. Плазмового – основної ланки фібринолізу. У фібринолізі приймають участь: плазміноген, тканинний (ендотеліальний) активатор плазміногену, проактиватор плазміногену, кінази (тканинні й бактеріальні), інгібітори плазміну (антиплазміни), інгібітори активаторів (антиактиватори) плазміногену.
2. Клітинного фібринолізу, у якому приймають участь – фібринолітичні компоненти лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитів, які розщеплюють фібрин. Активація плазмової системи здійснюється аналогічно активації процесів згортання, як за зовнішньому, так й внутрішньому механізмам.

Активація внутрішнього шляху фібринолізу здійснюється активною формою фактору Хагеману та ф.ХІІа з калікреїном та високомолекулярним киніногеном. Однак, активація калікреїн – кинінової системи виникає не тільки при зортанні крові, але й при запальних та дегенеративних ураженнях.

Зовнішній механізм активується: білковим активатором тканинного типу – тканинний активатор плазміну, якій синтезується у судинному ендотелії, а також активаторами, які містяться у еритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах.

Головним ферментом плазмової системи є плазмін (фібринолізин). якій викликає послідовне розщеплення фібриногену/фібрину зі створенням продуктів деградації фібрину. Плазмін розщеплює фактори згортання крові(фібриноген, фактори V, VII, IX, XI, XII. Плазмін розчиняє створений тромб таперешкоджає подальшому зортанню крові.

Діагностика розладів у системі гемостазу та їх корекція.

- **ВНУТРІШНІЙ ШЛЯХ**
- Всі фактори знаходяться у судинному руслі
- Процес згорання повільний
- Лабораторний тест:
- **АЧТЧ (АПТЧ)** - активований частковий (парціальний) тромбопластиновий час
- **ЗОВНІШНІЙ ШЛЯХ**
- Пусковий фактор знаходиться ззовні судинного русла – *тканьовий фактор*
- Згорання швидке (секунди)
- Лабораторний тест:
- **Протромбіновий час (ПЧ)**

Фибріноліз

Препарати, що вводяться екзогенно:

- **Стрептокіназа** – бактеріальний продукт – (можливі імунні реакції)
- **Урокиназа** – продукт тканин людини (немає імунних реакцій)

Тканьовий активатор плазміногена (tPA) – продукт генетичного клонування (немає імунних реакцій)

Інгібітори фібріноліза(лизинові аналоги): амінокапронова кислота,
транексамова кислота

Діагностика порушень гемостазу

подовжений АЧТЧ
нормальний ПЧ

**Патологія внутрішнього шляху
(каскаду коагуляції)**

нормальний АЧТЧ
подовжений ПЧ

Патологія зовнішнього шляху

подовжений АЧТЧ
подовжений ПЧ

Патологія загального шляху

Референтні значення показників коагулограми(Н. П. Шабалов, 2008)

Найменування тесту	Межі нормальних коливань
Час згортання венозної крові за Лі-Уайтом	5–10 хв.
Тривалість кровотечі	2–4 хв.
Число тромбоцитів	180–400 × 10 ⁹ л ⁻¹
Час рекальцифікації плазми	84–122 с.
Активованій час рекальцифікації плазми	60–80 с.
Толерантність плазми до гепарину (ТПП)	4–6 хв.
Тромботест	IV-V ступінь
Активованій парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ)	35–45 с.
Фактор VIII	60–140%
Фактор V	58–190%
Фактор VII	83–117%
Протромбіновий індекс	92–109%
Протромбіновий час (ПЧ)	12–14 с.
Фібриноген	2–4 г/л
Тромбіновий час (ТЧ)	28–32 с
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)	1
D-дімер	<400 нг/мл
Етаноловий тест	Негативний
Фактор-XIII	75–125%
Антитромбін-III	85–120%
Фібринолітична активність крові (ФА)	11–19%
Лізис зуглобулінової фракції (експрес-метод)	7–12 хв.
Ретракція згортка	40–60%

Тромбоз

Артеріальний

Білий тромб:

Прилипання тромбоцитів до ендотелія артерії;

Інфаркт міокарда, інсульт, ішемія.

Венозний

Красний тромб:

Виникає у зонах застійного кровопливу;

Тромбоз глибоких вен, застійна серцева недостатність, пухлини, зони оперативних втручань.

Препарати для лікування тромбозів

Представник	Клас	Дія	Ефект
Антикоагулянт парентеральний	Гепарин	Інактивація факторів згортання	Профілактика венозних тромбозів
Антикоагулянт ентеральний	Варфарин	Пригнічення синтезу факторів згортання	Профілактика венозних тромбозів
Протитромбоцитарні	Аспірин	Зниження агрегації тромбоцитів	Профілактика артеріальних тромбозів
Тромболітики	Стрептокіназа	Фібріноліз	Руйнування тромбів

Гепарин

Сульфатований вуглеводород

Виробляється з бичих легенів

Різна молекулярна вага

Активний *in vitro* и *in vivo*

Призначення – парентерально

Не вводити внутрішньом'язово!

Тільки внутрішньовенно або підшкірно

Моніторинг АЧТГ

Несприятливі ефекти – геморагії

Антидот – протамін сульфат (із розрахунку 0,1 мл 30% на кожні 100 Од. введеного гепарину з урахуванням (для простого гепарину) періоду інактивації 25% кожну годину з моменту введення.

Ентеральні антикоагулянти

Кумарини – варфарин, дикумарол

Виробляють з листів клеверу

Структурно мають відношення до вітаміну К

Інгібують продукцію факторів згортання

Бистро всмоктуються, зв'язуються з альбуміном

Кліренс повільний – 36 год.

Початок дії через 8-12 год.

При передозуванні – інфузія вітаміну К

Проникає через плаценту – не застосовувати на пізніх строках вагітності

Протитромбоцитарні

Аспірин

Запобігає агрегацію/адгезію тромбоцитів

Клінічне застосування

Профілактика артеріальних тромбозів

Інфаркт міокарда, інсульт, протезування клапанів, АКШ

Аспірин інгібує циклооксигеназу (ЦОГ)

ЦОГ – ключовий ензим, який залучається до синтезу тромбоксану А₂ (простаноїд)

Інгібує агрегацію тромбоцитів

Профілактичне викистання аспірину

Низькі дози (180 мг/день)

Попереджає ішемічні атаки та інфаркт міокарду

335 мг/день знижує ризик коронарного синдрому у людей старше 50 років

Більш 1000 мг/добу – ефект відсутній

Высокі дози інгібують синтез простагліцину, що нівелює антиагрегантні якості аспірину

Антиагреганти

Діпірідабол, тиклопідін, клопідогрель

Фібринолітики

Альтеплаза рекомбінантна

20, 50 мг (ліофілізована пудра) – в/в

Стрептокіназа

Парентерально: 250000 - 1.5 million Одиниць/флаконт (ліофілізована пудра) – внутрішньовенно

Урокиназа

Парентерально: 250000 Од/фл (ліофілізована пудра) – внутрішньовенно, 5000 Од/мл

Прокоагулянти

Вітамін К (Phytonadione (K1), Mephyton)

Ентерально: 5 мг, табл

Плазмові фактори – гемофілія

Антигемофільний фактор (VIII, АНФ)

Парентерально

Фактор IX комплекс (конуне НТ, proplex Т)

Парентерально у флаконах

У зв'язку з ризиком зараження ВІЛ стали виробляти рекомбінантні препарати

У т.ч. трансгенні кози секретують фактори згортання з молоком

Гемостатики

Системне введення:

Σ-амінокапронова кислота

Транексамова кислота

Вітамін К

Novoseven

(рекомбінантний фактор VIIa)

Ампули з ліофізованим порошком фVIIa (0,6; 1,2 и 4,8 мг)

90 мкг/кг кожні 2 години внутрішньовенно струмінно
 При важких кровотечах інекції продовжують протягом 3-6 годин після зупинки кровотечі

Не вводити крапельно!

Реместип
 (Terlipressin)

Судиннозвужуюча та, гемостатична дія, не має антидіуретичного ефекта, редукація кровопливу вісцеральних органів. Ефективне зменшення крововтрати

200-1000 мкг внутрішньовенно крапельно

ПРЕПАРАТИ ПЛАЗМИ КРОВІ

Свіжезаморожена плазма

Після відокремлення еритроцитарної маси плазму крові заморожують (свіжезаморожена плазма — СЗП) та зберігають при температурі -18 °С.

Особливості

1. Вміст однієї упаковки СЗП від 200 до 250 мл плазми.
2. СЗП можна зберігати на протязі 1 року.
3. Після разморожування СЗП треба використовувати протягом 6 г.

СЗП застосовують для поповнення факторів згортання крові, яких не вистачає.

Переливають з ціллю нивелювання дії антикоагулянтів.

Не варто вживати для корекції дефіциту обсягу циркулюючої крові (ОЦК).

СЗП може бути контамінована вірусом гепатиту С (приблизна вірогідність рівна 1:100), а також може бути причиною алергічних реакцій у сенсibilізованих хворих.

Кріопреципітат — концентрована суміш факторів згортання крові, яку виробляють з СЗП методом кріопреципітації, зберігають в аналогічних умовах (-18 °С).

Кріопреципітат насичений фібриногеном та фактором VIII. Готують у рідкому та сухому вигляді (у флаконах); на кожну трансфузію потрібно від 6 до 10 Од. кріопреципітату.

ТРОМБОЦИТАРНА МАСА

Тромбоцитопенія — зниження числа тромбоцитів нижче $150 \times 10^9/\text{л}$, однак здатність забезпечувати адекватний гемостаз зберігається до тих пір, доки їх кількість не зменшиться до $100 \times 10^9/\text{л}$. З іншого боку, процес гемостазу порушується при зменшенні здатності тромбоцитів до адгезії, незважаючи на те, що кількість тромбоцитів може привисувати $100 \times 10^9/\text{л}$. Таким чином, кількість тромбоцитів не може визначати тенденцію до кровотечі в на відміну, від їх адгезивної активності. Це є основним недоліком методу визначення кількості тромбоцитів.

ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСУ КРОВОТЕЧІ

Тривалість кровотечі характеризує здатність тромбоцитів формувати тромбоцитарну корку. Для визначення часу кровотечі нижче ліктьової ямки розміщують спеціально розроблений шаблон, по якому скальпелем наносять дві однакові насічки. Потім у надувну манжету від тонометра, накладену на плече, нагнічують повітря до 40 мм рт.ст. (для полегшення капиллярної кровотечі); кожні 30с надрізи промокають фільтровальним папіром до тих пір, поки кровотеча не припиниться. Тривалість кровотечі визначається, як середнє значення тривалості кровотечі з обох надрізів.

Час кровотечі у нормі складає $4,5 \pm 1,5$ хв.

Тривалість кровотечі збільшується, коли:

- 1) кількість тромбоцитів у циркулюючій крові менше $100 \times 10^9/\text{л}$ чи
- 2) порушена адгезивна здатність тромбоцитів

МАСИВНІ ГЕМОТРАНСФУЗІЇ

Цільна кров губить більшу частину життєздатних тромбоцитів при зберіганні при температурі 4°C протягом всього 1 доби. Переливання такої крові може привести до дилуційної тромбоцитопенії.

1. Після заміщення всього ОЦК подібною кров'ю у можна чекати зменшення кількості тромбоцитів з $250 \times 10^9/\text{л}$ до $80 \times 10^9/\text{л}$, але й цієї кількості тромбоцитів буде достатньо для згортання крові при відсутності зниження їх функціональної активності.

2. Клінічно значуща тромбоцитопенія не розвивається до тих пір, доки обсяг перелитої крові не складе 1,5-2 ОЦК (15-20 флаконів цільної крові).

Це означає, що при проведенні масивних гемотрансфузій рутинне переливання тромбоцитарної маси не обов'язково, але потрібний постійний контроль за кількістю тромбоцитів для визначення необхідності поповнення їх числа.

ПРОФІЛАКТИКА

З метою попередження спонтанної кровотечі прийнято починати інфузію тромбоцитарної маси тоді, коли в крові вміст тромбоцитів менше $20 \cdot 10^9/\text{л}$. Однак навіть зменшення числа тромбоцитів до 5-х $10^9/\text{л}$ хворий може перенести без кровотеч.

1. Число тромбоцитів, рівне $20 \cdot 10^9/\text{л}$ (традиційний нижній кордон), не потрібно розглядати як абсолютне показання до переливання тромбоцитної маси кожному пацієнту.

2. Перед різноманітними діагностичними та лікувальними процедурами чи хірургічним втручанням визначайте тривалість кровотечі для встановлення показань до тромбоцитарних трансфузій. Числа тромбоцитів більш $80 \times 10^9/\text{л}$ в достатньо для гемостазу при відсутності порушень їх функцій.

3. Тромбоцитарна трансфузія не є обов'язковим профілактичним заходом для хворих, яким потрібна операція на відкритому серці.

4. Не потрібно переливати тромбоцитарну масу в профілактичних цілях пацієнтам з тромбоцитопенією, обумовленою імунними механізмами.

Тромбоцитарну масу (концентрат тромбоцитів) готують з цільної крові центрифугуванням та ресуспендируванням осаду тромбоцитів в невеликому обсязі плазми. В отриманому концентраті міститься близько $5,5 \times 10^9$ кров'яних пластинок, тому концентрати від декількох донорів (як правило, від 8-10) змішують та ресуспендують у 50-70 мл плазми. Тромбоцитну масу можна зберігати близько 7 діб, але через 3 доби кількість життєздатних тромбоцитів починає знижуватись.

Розділ 6. Клінічна фізіологія та патологія водно-електролітного гомеостазу

Уявлення про рідинні сектори у дітей різних вікових груп. Вода складає 60% маси тіла дорослої людини, у дітей вміст води ще більший. Вода складає майже 80% від маси тіла новонародженого, 75% - у дітей раннього віку. Загальна кількість води в організмі дітей має пряму лінійну залежність від маси тіла (рис. 7).

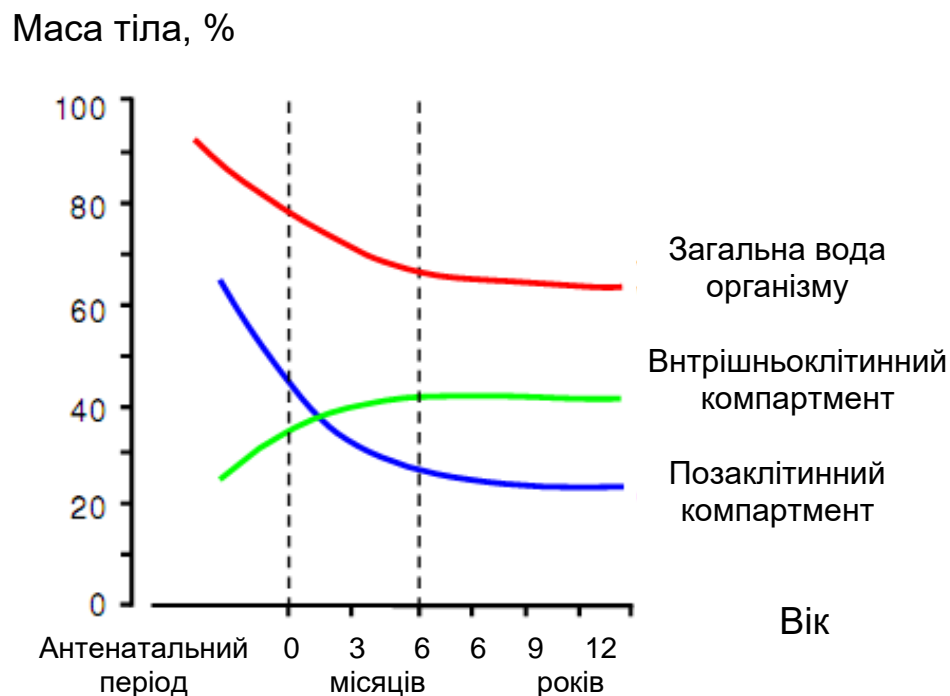


Рис. 7. Розподіл води по секторах у дітей різного віку

Розподіл води і розчинених у ній речовин в організмі нерівномірний. Існує два головних водних сектори, розділених клітинними мембранами. Вони містять найбільш значну кількість рідини. Внутрішньоклітинний сектор, що містить значну кількість калію й органічних кислот, складає 30-40% маси тіла дорослої людини. Позаклітинний сектор, що містить багато натрію і бикарбонатний буфер, складає близько 20% маси тіла дорослої людини. У немовлят він значно більший і сягає до 40% маси тіла, у дітей дошкільного віку – 30%, у школярів – 25%, у підлітків стає таким, як і у дорослих.

Позаклітинний рідинний сектор, у свою чергу, підрозділяється на інтерстиціальну рідину, що містить менше білків (10-30 г/л), а за електролітним складом практично не відрізняється від плазми – внутрішньосудинного сектора, що містить значно більше білків (70 г/л). Інтерстиціальна рідина являється гелем, основу якого складають глікозаміноглікани. Одним з головних регуляторів складу й обсягу інтерстиціальної рідини є лімфатична система. Гідростатичний тиск у інтерстиціальному просторі слабо негативний (-6 мм рт. ст.).

Рух рідини між внутрішньосудинним і інтерстиціальним секторами описується класичним рівнянням Старлінга:

$V_f = K_f[(P_{mv} - P_{is}) - Z(COP_{mv} - COP_{is})]$ де:

- V_f – швидкість фільтрації рідини крізь капіляри;
- K_f – коефіцієнт ультрафільтрації;
- P_{mv} – гідростатичний тиск всередині капіляра;
- P_{is} – гідростатичний тиск в інтерстиціальному просторі;
- Z – коефіцієнт віддзеркалення, який відбиває здатність напівпроникної мембрани запобігати руху розчину;
- COP_{mv} – колоїдний осмотичний тиск у капілярах;
- COP_{is} – колоїдний осмотичний тиск в інтерстиціальному просторі.

Відповідно до рівняння Старлінга збільшення обсягу інтерстиціальної рідини відбувається при:

- підвищенні гідростатичного тиску в капілярах;
- зниженні колоїдно-осмотичного тиску в капілярах;
- зниженні гідростатичного тиску в інтерстиціальному просторі;
- підвищенні колоїдно-осмотичного тиску в інтерстиціальному просторі;
- підвищенні коефіцієнта проникності судинної стінки і зниженні коефіцієнта віддзеркалення базальної мембрани.

Відповідно до цих механізмів можливе формування різних патологічних процесів, що призводять до нагромадження рідини в інтерстиціальному просторі (позаклітинний набряк):

- Застійні набряки (гіперволемія, серцева недостатність);
- Гіпоальбумінемія - голодні набряки (механізм формування набряків небезперечний та, імовірно, не єдиний);
- Набряк легень при вираженому стенозі верхніх дихальних шляхів (негативний внутрішньогрудний тиск внаслідок значного інспіраторного зусилля);
- Надмірне лікування колоїдами при підвищеній судинній проникненості;
- Алергійний і запальний набряк (capillary leak) – синдром капілярного витоку.

Протягом останніх років розвиток запального набряку та капілярного витоку пов'язують з станом глікокалікса судинного ендотелія. Визнання ролі глікокаліксу у регуляції транскапілярного руху рідини та колоїдних молекул сприяла формулюванню ревізованого рівняння Старлінга, яке вважається актуальним та сучасним.

Останнім часом розвиток інтерстиціального набряку тканин пояснюють також зміною біохімічного складу і фізичних властивостей глікозаміногліканів інтерстиціального простору.

Зменшення кількості інтерстиціальної рідини відбувається, як правило, паралельно змінам обсягу позаклітинної рідини і спостерігається найчастіше при блюванні, діареї, поліурії, крововтраті.

Третім рідинним сектором, дуже незначним у здорової людини, є трансцелюлярна рідина. Її обсяг складає 0,5-1% маси тіла. До неї відносяться суглобна, цереброспінальна рідина, рідина в органах шлунково-кишкового тракту. За складом трансцелюлярна рідина наближається до інтерстиціальної. При патологічних станах (перитоніт, сепсис, панкреонекроз, кишкова непрохідність) обсяг трансцелюлярної рідини може істотно зростати, формуючи, так званий, «третій простір». Втрати рідини в третій простір відбуваються переважно з інтерстиціального сектора і можуть сягати значних масштабів, приводять до важкої гіповолемії при відсутності очевидних зовнішніх втрат рідини.

Закон електронейтральності.

Відомо, що головним катіоном позаклітинної рідини є натрій, а аніонами – бікарбонат і хлориди. Співвідношення катіонів і аніонів підкоряється закону електронейтральності, що відбиває діаграма Гембла (Гемблограма). Відповідно до неї кількість мекв катіонів завжди дорівнює кількості мекв аніонів. Отже, поява метаболічного ацидозу може бути зумовлена як первинним збільшенням вмісту аніонів Cl^- , так і збільшенням вмісту залишкових аніонів (органічних кислот), які, призводять до зменшення пулу буферних основ.

Діаграма Гембла відбиває взаємозв'язок між водно-електролітною рівновагою і кислотно-основним станом (рис.8).

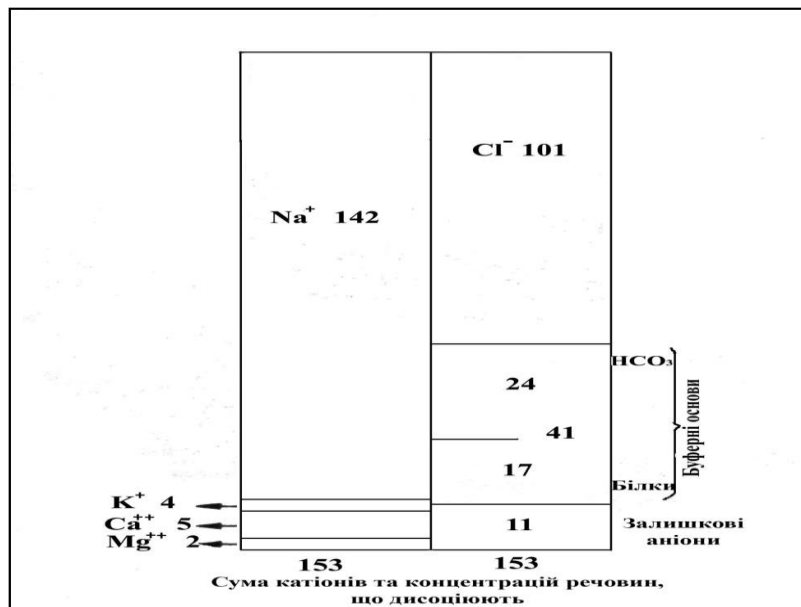


Рис.8. Діаграма Гембла

Осмотичний тиск.

Однією з фундаментальних констант, що визначають життєздатність будь-яких клітин, як прокаріотів, так і еукаріотів являється осмотичний тиск, що є одним з головних важелів керування обсягом водних секторів організму. Під осмосом розуміють рух розчинника крізь напівпроникну (проникну тільки для розчинника, але не для розчиненої речовини) мембрану з розчину з низькою концентрацією розчинених часток у розчин з високою концентрацією розчинених часток. Фізичне значення осмотичного тиску

можна охарактеризувати як величину гідростатичного тиску, яку потрібно прикласти до розчину, щоб зрівноважити рух розчинника крізь напівпроникну мембрану. Осмотичний тиск плазми крові у людини коливається в межах 6,47-6,72 атм і залежить тільки від концентрації часток (але не від їхньої валентності, маси і розміру).

На практиці оперувати величинами осмотичного тиску не дуже зручно, тому у медицині стан осмотичного гомеостазу прийнято оцінювати і виражати двома термінами: осмолярністю й осмоляльністю. Під осмолярністю розуміють сумарну концентрацію розчинених часток у 1 літрі розчину (мосмоль/л), а під осмоляльністю – у 1 кілограмі розчинника (мосмоль/кг). Оскільки об'ємний вміст води в крові людини складає 92%, то осмоляльність = осмолярність/0,92.

Осмометри вимірюють саме осмоляльність, але не осмолярність, тому у клініці, більш доцільно і практично використовувати показник осмоляльності крові.

Основними осмотично активними речовинами, що визначають осмоляльність крові є електроліти (у першу чергу натрій, хлориди і калій) і розчинені в крові глюкоза і сечовина. З загальної величини нормальної осмоляльності плазми (285-295 мосмоль/кг) тільки 2 мосмоль/кг (0,7% осмотичного тиску – 28-30 мм рт.ст.) визначається білками або іншими колоїдними молекулами (екзогенного походження). Ця частина осмотичного тиску називається колоїдно-онкотичним.

Крім фізіологічних компонентів, що визначають осмоляльність, в умовах патології можуть з'являтися різні розчинені речовини, що починають робити свій внесок у загальну величину осмоляльності. До їхнього числа відносяться спирти (метиловий, етиловий, ксилітол, сорбітол, манітол), кетоніві тіла, лактат. В інших ситуаціях зміна осмоляльності може бути обумовлена збільшенням чи зменшенням концентрації фізіологічних компонентів, що її визначають у нормі (сечовина, глюкоза, натрій).

Оцінка осмоляльності в клінічних умовах проводиться або за допомогою кріоскопічних осмометрів, або, якщо їх немає – розрахунковим методом. Ще краще мати можливість зіставляти величини осмоляльності отримані при вимірі осмометром і розраховані на підставі інформації про концентрацію в плазмі натрію, глюкози і сечовини. Для розрахунку осмоляльності запропоновано декілька формул. Найбільш досконалою є формула Фабрі (Fabri P.J., 1988):

Осмоляльність = $1,86 * Na^+$ (ммоль/л) + Глюкоза (ммоль/л) + Сечовина (ммоль/л),
де 1,86 – осмотичний коефіцієнт натрію з урахуванням супутнього аніона.

При зіставленні розрахованої і вимірюваної осмоляльності ми одержуємо можливість розрахунку осмоляльної діри чи інтервалу («osmolal gap»), що дорівнює різниці між вимірюваною і розрахованою осмоляльністю. У нормі осмоляльний інтервал не перевищує 10 мосмоль/кг. Його збільшення стає можливим при накопиченні патологічних розчинених речовин, про які ми вже згадували. Зміни осмоляльності як убик збільшення (гіперосмоляльність), так і убик зменшення (гіпоосмоляльність) розвиваються внаслідок:

1. Зміни концентрації розчинених речовин;
2. Зміни вмісту розчинника (води);
3. Сполучення цих двох процесів.

Гіперосмоляльний синдром є наслідком збільшення концентрації розчинених речовин (гіпернатріємія, уремія, гіперглікемія) та/чи зниження вмісту води (дегідратація). У деяких випадках (уремія, гіперглікемія), а також при введенні осмотично активних речовин ззовні (осмодіуретики), гіперосмоляльність розвивається без зміни вмісту натрію.

Визначення фізіологічної потреби у воді.

Потреба дітей у воді значно різниться залежно від віку. Динаміка маси тіла, особливо - у дітей раннього віку, є досить простим і чутливим показником водного балансу організму.

Менший загальний вміст води на одиницю маси тіла наявний у дітей з добре розвинутою підшкірно-жировою клітковиною.

Вода виводиться нирками (50%), через шкіру (30%), дихальні шляхи (15%) і ШКТ (5%). Обсяг сечі визначається величиною ОЦК, і обсягом води, необхідної для виведення осмотично активних речовин (електроліти, азотисті шлаки). Ендогенна вода, що утворюється в результаті окислювання енергетичних субстратів, відшкодовує близько 15% втрат рідини.

Мінімальна потреба у воді – об'єм, необхідний для підтримки водного балансу. Функціональна здатність нирок і потреба в рідині найкраще корелюють із площею поверхні тіла. Загальні втрати води суттєво залежать від віку дитини: у малюків вони складають близько 1750 мл/м²/добу, у дітей віком 1-2 роки - 1200 мл/м²/добу, а у дітей 8-10 років - 700 мл/м²/добу.

Для практичного визначення добової фізіологічної потреби у воді можна користуватись низкою способів:

1) за енергетичною цінністю: на кожні 100 ккал/кг енергії за добу необхідно 100-150 мл рідини;

2) за поверхнею тіла: на кожний 1 м² поверхні тіла необхідно 1500-2000 мл рідини;

3) за формулою Вейля:

$$V = 100 - M,$$

де V – об'єм рідини в мл/кг/добу, M – маса тіла дитини.

4) однією з найбільш відомих та розповсюджених є оцінка потреби у воді за формулою Холідей та Сегар (M.A. Holliday at W.E. Segar, 1957) (рис.9)

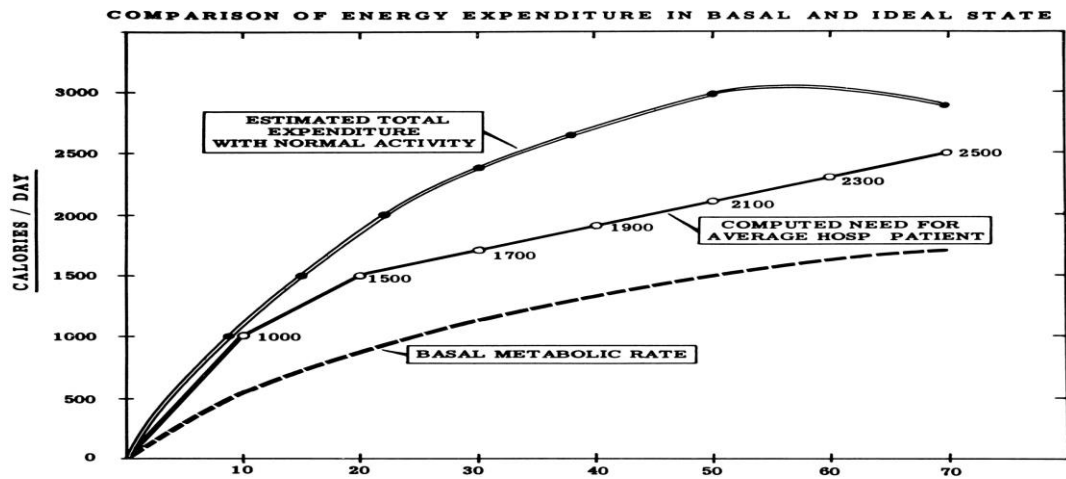


Рис. 9. Номограма Холідей та Сегар

Відповідно до неї потреба у воді складає 100 мл/кг (4 мл/кг/годину) на перші 10 кг маси тіла, 50 мл/кг (2 мл/кг/годину) на наступні 10 кг маси тіла, 20 мл/кг (1 мл/кг/годину) на кожен кілограм маси тіла понад 20 кг.

Приклад. При масі тіла 30 кг, потреба у рідині буде складати:

$$10 \times 100 + 10 \times 50 + 10 \times 20 = 1700 \text{ мл.}$$

Мінімальна потреба у воді істотно змінюється при різних патологічних станах, як убік збільшення, так і убік зменшення. Ці варіації представлені у табл. 8.

Таблиця 8

Стани, які впливають на потреби у воді (Берман Р.Е., Воган В.К., 1991)

Стан	Потреба у воді
Лихоманка	Зростає на 12% на кожен градус підвищення температури тіла понад 37 °С
Інші гіперметаболичні стани	Зростає на 25-75%
Гіпотермія	Знижується на 12% на кожен градус зниження температури тіла
Інші гіпометаболичні стани	Знижується на 10-25%
Підвищена вологість повітря	Знижується (відбувається зменшення прихованих утрат води до 0-15 мл/100 ккал)
Гіпервентиляція	Зростає (відбувається збільшення прихованих втрат води до 50-60 мл/100 ккал)
Посилене потіння	Зростає на 10-25мл/100 ккал

За допомогою метода непрямой калориметрії було показано, що у дітей під час анестезії метаболічні потреби на 50% нижче, ніж розраховані відповідно за Holliday and Segar (Lindahi S.G.E., 1988)

Важливим показником, що відбиває забезпечення потреб у рідині, є темп сечовиділення. Діурез у багатьох випадках адекватно відбиває гемодинаміку й ОЦК. Обсяг добової сечі у здорової дитини повинний бути не менш ніж 50 мл/кг/добу. Діурез менш 0,5 мл/кг/годину свідчить про патологічний характер олігоурії. Потреба в електролітах (Na^+ , K^+ , Cl^-) носить досить умовний характер і сильно варіює. Це пов'язано з тим, що нирки можуть затримувати ці іони при недостатнім надходженні і виділяти при надлишковому введенні. Потреба в основних електролітах наведена в таблиці 9.

Таблиця 9

Потреба в основних електролітах (Берман Р.Е., Воган В.К., 1991)

Електроліт	Методи		
	За площею поверхні тіла	За енергетичними потребами	За потребою у воді
Потреба в Na^+	20-50 ммоль/м ²	2-4 ммоль/100 ккал	2-4 ммоль/100 мл
Потреба в K^+	20-50 ммоль/м ²	2-3 ммоль/100 ккал	2-4 ммоль/100 мл

Водний баланс в перші дні життя дитини негативний, що пов'язано з розвитком транзиторних станів новонародженого. Втрати води з перспірацією у дорослої людини становлять 1,25-1,7 мл/кг/добу, а у новонароджених і дітей 1-го року життя – 2-3 мл/кг/добу.

Особливості водно-електролітного балансу у дітей. Особливості водно-електролітного балансу у дітей певною мірою визначаються віковими особливостями функції сечо-вивідної системи. До них належать:

1. Значна морфо-функційна незрілість ниркової паренхіми;
2. Знижений фільтраційний тиск;
3. Незрілість поворотно-протитокового механізму;
4. Незавершене формування осморегуляторного рефлексу;

5. Об'єм вторинної сечі по відношенню до площі поверхні тіла значно більший у порівнянні з дорослими;
6. Концентраційна спроможність нирок нижча;
7. У недоношених дітей зменшена реабсорбція глюкози, натрія, фосфатів та бікарбонатів.

Основні референтні показники функції нирок у дітей представлені у табл.10.

Таблиця 10

Показники функціонального стану нирок

(Курек В.В., Кулагін А.Е., 2011; Александрович Ю.С., Пшеніснєв К.В., Гордєєв В.І., 2014)

Показник	Вік	Значення
Діурез, мл/кг/годину	10 днів	2,5
	2 місяці	3,5
	1 рік	2
	2-7 років	1,7
	11-14 років	1,4
	Дорослий	0,75-0,8
Креатинін, мкмоль/л	Новонароджений	27-88
	1 рік	18-35
	Понад 1 рік	27-62
	Підліток	44-88
Клубочкова фільтрація, мл/хв/1,73 м ²	2-8 днів	39(17-60)
	6-12 місяців	103(49-157)
	2-12 років	127(89-165)
Осмолярність сечі, мОсм/л	1 місяць	600-1100
	2-16 років	1089(870-1309)

Кислотно-основний стан у дітей також має певні відмінності від дорослих. Найважливіші з них:

1. Низька буферна ємність артеріальної крові (фізіологічний метаболічний ацидоз). Це пов'язано із недостатнім виведенням нирками нелетючих кислот і меншою кількістю білка і бікарбонатів відносно до фосфору, що не дає активно працювати відповідним буферним системам. Отже, у новонароджених, навіть за умов фізіологічного перебігу пологів, спостерігається тенденція до формування ацидозу.
2. Більш низький парціальний тиск вуглекислого газу, що пов'язано з респіраторною компенсацією ацидотичного стану та забезпечується високою альвеолярною вентиляцією і більшою частотою дихань.

Показники основних констант КОС представлені у табл. 11.

Таблиця 11

Середні показники кислотно-основного стану залежно від віку
(Михельсон В.А., 1985)

Вік	pH	BE, ммоль/л	BB, ммоль/л	SB, ммоль/л	AB, ммоль/л
1-7 днів	7,31	- 7,15	43,5	18,8	18,1
До 1 року	7,43	- 3,21	37,3	20,3	19,9
1-3 роки	7,44	- 2,8	46,1	21,8	18,6
4-7 років	7,44	- 0,98	44,1	23,2	21,4
8-15 років	7,42	- 0,65	44,5	23,3	22,4

Питання для контролю кінцевого рівня знань

1. Загальний об'єм цереброспинальної рідини у новонародженого
 - a. 20-40 мл
 - b. 70-80 мл
 - c. 90-100 мл
 - d. 120-140 мл
2. На якому рівні по відношенню к хребцю розташований нижній кінець спинного мозку у новонароджених:
 - a. L₁-L₂
 - b. L₃-L₄
 - c. S₁-S₂
 - d. Th₁₁-Th₁₂
3. Який біль властивий дітям до 10 років:
 - a. відображений
 - b. вісцеральний
 - c. соматичний
 - d. психогенний
4. Які лікарські засоби не впливають на продукцію ЦСР
 - a. інгібітори карбоангідрази
 - b. кортикостероїди
 - c. ізофлюран
 - d. глюконат кальцію
5. Межі ауторегуляції мозкового кровообігу у новонароджених у порівнянні з дорослими
 - a. суттєво не відрізняються
 - b. звужені
 - c. розширені
 - d. однакові у всіх ділянках мозку

6. Анестезіолог та дитина, якій ввели міорелаксant з метою проведення ШВЛ, знаходяться у операційній кімнаті з температурою повітря 19°C. У кого з них швидше знизиться температура у м'язах:
- a. у анестезіолога, тому що у нього знизиться теплопродукція;
 - b. у дитини, тому що у неї підвищиться тепловіддача;
 - c. у анестезіолога, тому що у нього підвищиться тепловіддача;
 - d. у дитини, тому що у неї знизиться теплопродукція.
7. Велика поверхня тіла дитини по відношенню до маси тіла створює умови:
- a. для менш інтенсивного перегрівання;
 - b. для менш інтенсивного переохолодження;
 - c. для більш інтенсивного перегрівання;
 - d. для більш інтенсивного перегрівання та переохолодження.
8. Яким чином гіпотермія впливає на мінімальну альвеолярну концентрацію (МАК) інгаляційних анестетиків?
- a. знижує МАК приблизно на 5% на кожен 1°C зниження температури тіла;
 - b. знижує МАК приблизно на 10% на кожен 1°C зниження температури тіла;
 - c. підвищує МАК приблизно на 5% на кожен 1°C зниження температури тіла;
 - d. підвищує МАК приблизно на 10% на кожен 1°C зниження температури тіла.
9. При якій температурі тіла відзначається істотне збільшення в'язкості крові?
- a. 28°C;
 - b. 27°C;
 - c. 26°C;
 - d. 25°C.
10. Підвищення температури тіла може бути викликано усіма нижчеперерахованими чинниками, окрім:
- a. атропін;
 - b. тиреотоксикоз;
 - c. трансфузія;
 - d. фторотан.
11. Відносний показник дихального об'єму у дітей:

- a. збільшується з віком;
 - b. зменшується з віком;
 - c. складає 8 мл/кг не залежно від віку;
 - d. складає 5 мл/кг не залежно від віку.
12. Виберіть невірне твердження. Швидкому розвитку дихальної недостатності сприяють:
- a. горизонтальне розташування ребер;
 - b. слабко розвинута дихальна мускулатура;
 - c. високе стояння діафрагми;
 - d. високе розташування гортані.
13. Під час інтубації трахеї у дітей раннього віку слід враховувати, що:
- a. голосова щілина розташована нижче, ніж у дорослих;
 - b. інтубаційна трубка обов'язково повинна мати герметизуючу манжету;
 - c. надгортанник відстоїть від язика під кутом 45° ;
 - d. застосування клинка Макінтоша є більш доцільним.
14. У дітей усунення гіперкапнії досягається шляхом:
- a. збільшення частоти дихання;
 - b. зменшення частоти дихання;
 - c. збільшення дихального об'єму;
 - d. зменшення дихального об'єму.
15. Особливістю верхніх дихальних шляхів у дітей першого року життя є:
- a. відсутність можливості дихати ротом;
 - b. широкі і довгі носові ходи;
 - c. широка голосова щілина;
 - d. слабко розвинута тканина лімфоглоткового кільця.
16. Втрата якої частини ОЦК супроводжується зниженням артеріального тиску?
- a. 25-35% ОЦК
 - b. 15% ОЦК
 - c. 10% ОЦК

d. 20% ОЦК

17. Дебіт кисню у нормі становить?

a. 300-340 мл/хв/м²

b. 1000-1200 мл/хв/м²

c. 400-450 мл/хв/м²

d. 570-670 мл/хв/м²

18. Споживання кисню у нормі становить?

a. 130-200 мл/хв/м²

b. 90-100 мл/хв/м²

c. 250-350 мл/хв/м²

d. 570-670 мл/хв/м²

19. Фізіологічний показник гематокриту у дитини першої доби життя?

a. 54%

b. 63%

c. 32%

d. 12%

20. Фізіологічний показник середнього артеріального тиску у новонародженого становить?

a. 30-40 мм рт.ст.

b. 70-80 мм рт.ст.

c. 48-63 мм рт.ст.

d. 90-100 мм рт.ст.

21. У новонародженого на 2 добу життя виникла шлункова кровотеча, діагностована геморагічна хвороба. Найбільш ефективним препаратом для внутрішньовенного введення є:

a. Свіжозаморожена плазма

b. Нативна плазма

c. Альбумін

d. Діцинон

22. Хворий К., 4 років, на гемофілію поступив в клініку зі скаргами на крововиливи в правий колінний суглоб, під шкіру грудної клітки, в м'язи на тулубі. Діагноз підтверджений результатами генеалогічного анамнезу, гематомним типом кровотечі, подовженим часом згортання венозної крові, низьким рівнем фактора VIII. Яка терапія більш ефективна?

- a. Кріопреципітат
- b. Нативна плазма
- c. Свіжа кров
- d. Антигемофільна плазма

23. Через який час при зберіганні тромбоцитарної маси кількість життєздатних тромбоцитів починає знижуватись?

- a. через 3 доби
- b. через 1 добу
- c. через 7 днів
- d. через 6 діб

24. Яку дозу криопреципітату потрібно призначити хворому на гемофілію А у день операції з приводу апендиктомії?

- a. 40–50 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 20–25 од/кг через 12 г.
- b. 10–15 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 5 од/кг через 12 г.
- c. 5–15 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 50–60 од/кг через 12 г.
- d. 20–30 од/кг за 30 хвилин до розрізу + 10 од/кг через 12 г.

25. Доза 30% розчину протамін сульфату при застосуванні його у якості антидоту гепаріну повинна складати?

- a. 0,1мл на 100 Одиниць введеного гепаріну
- b. 1,0 мл на 100 Одиниць введеного гепаріну
- c. 0,5 мл на 1000 Одиниць введеного гепаріну
- d. 0,5 мл на 500 Одиниць введеного гепаріну

26. Осмолярність плазми крові в нормі визначається?

- a. Натрієм, сорбітолом
- b. Натрієм, глюкозою, лактатом

c. Натрієм, глюкозою, креатиніном

d. Натрієм, глюкозою, сечовиною

27. Фізіологічна потреба у натрії відповідає

a. 0,5-1 ммоль/100 мл

b. 2-4 ммоль/100 мл

c. 6-7 ммоль/100 мл

d. 8-9 ммоль/100 мл

28. При підвищенні температури тіла на 1°C потреба у рідині зростає на?

a. 12%

b. 5%

c. 20%

d. 2%

29. Клубочкова фільтрація у дитини першого тижня життя відповідає

a. 17-60 мл/хв./м²

b. 70-80 мл/хв./м²

c. 10-15 мл/хв./м²

d. 90-100 мл/хв./м²

30. Втрати води з перспірацією у новонароджених і дітей 1-го року життя становлять?

a. 2-3 мл/кг/добу

b. 0,5-1 мл/кг/добу

c. 4-5 мл/кг/добу

d. 10 мл/кг/добу

Відповіді на питання для контролю кінцевого рівня знань

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
a	b	d	d	b	d	d	a	d	d	c	d	c	a	a
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
a	d	a	a	c	a	a	a	a	a	d	b	a	a	a

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Георгіянц М.А., Шкурупій Д.А., Похилько В.І., Корсунов В.А. Анестезія та інтенсивна терапія в дітей. Полтава-Харків: «Техсервіс», 2006 – 309 с.
2. Георгіянц М.А., Корсунов В.А., Пороша Н.С., Столяров К.Є. Сучасні можливості неінвазивної оцінки внутрішньочерепного тиску та церебральної гемодинаміки. Інтенсивна терапія їх розладів при нейроінфекціях дітей. (Методичні рекомендації). – Київ, 2016. – 15 с.
3. Физиология человека: Учебник/ Под. ред. В. М. Смирнова. – М.: Медицина, 2016. – 608 с.: ил.
4. Физиология человека: в 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ./Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – 3-е изд. – М.: Мир, 2015. – 314 с., ил.
5. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Анестезия в педиатрии. Пособие для врачей. – Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПб, 2013. – 160 с.
6. Курек В.В., Кулагин А.Е. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста. – М.: МИА, 2011. – 992с.
7. Хомер Р., Уолкер И., Бэлл Г. Интенсивная терапия и анестезия у детей / Update in Anaesthesia: Всемир. федерация анестезиологов (практическое руководство); под ред.: Э. В. Недашковского, Ю. С. Александровича, В. В. Кузькова. – Архангельск: СГМУ, 2017. – 466 с.
8. Лекманов А.У. Рекомендательный протокол по мониторингу детей при общей анестезии и интенсивной терапии / А.У. Лекманов// Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии – 2015. – Т.5(1). – С. 112-123.
9. R.M. Kliegman, B.F. Stanton, J.St. Geme, N.F. Schor. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 20th ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 2016, 3888p.
10. P.J. Davis, F.P. Cladis. Smith's anesthesia for infants and children. 9th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017, 1367p.
11. Pediatric Critical Care. B. Fuhrman. 5-th ed. -2012. ELSEVIER., 2017, 1856 p.
12. Smith's anesthesia for infants and children / [edited by] Peter J. Davis, Franklyn P. Cladis. 9th ed. | St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017, 1367p.

13. Coté and Lerman's a practice of anesthesia for infants and children / [edited by] C.J. Coté, J. Lerman, B.J. Anderson. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018, 1280p.
14. J.L. Vincent, E. Abraham, F.A. Moore, P. Kochanek, M.P. Fink. Textbook of critical care. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017. 1408p.
15. Knobel R.B. Fetal and neonatal physiology / R.B. Knobel/ Newborn Infant Nurs Rev. – 2014. – Vol. 14. – P 45-49.
16. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE guideline. 2015. 32 p.
17. Ingelfinger J.R. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. / J.R.Ingelfinger/ The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. – p. 55-65.
18. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia / A.W. Gelb, W.W. Morriss, W. Johnson, A.F. Merry, the International Standards for a Safe Practice of Anesthesia Workgroup// Canadian Journal of Anesthesia. – 2018. – Vol. 65(6). – P. 698-708. doi: 10.1007%2Fs12630-018-1111-5
19. P.L Marino; S.M. Galvagno, Jr. Marino's the little ICU book. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017, 905p.