

ISSN 2078-5658 (Print)
ISSN 2541-8653 (Online)

Вестник

АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ



**ТОМ 14
№ 3 2017**

Научно-практический журнал



Новейшая система терапевтической контролируемой гипотермии **Arctic Sun 5000** – Medivance (США) оказывает протективное действие на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

На сегодняшний день технология системы **Arctic Sun 5000** обеспечивает наиболее точный и быстрый уровень контроля температуры пациента за счет циркуляции воды в каналах манжет на гидрогелевой основе, имитирующих эффект погружения тела пациента в воду и обеспечивающих высокоэффективный, быстрый теплообмен, за счет полного и непрерывного контакта манжеты с кожей пациента.

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

- Остановкой сердца (постреанимационная болезнь)
- Травматическими повреждениями головного мозга
- Инсультом
- Печеночной энцефалопатией
- Медикаментозно не купируемой лихорадкой
- Инфарктом миокарда с подъемом ST



novalung®

Система экстракорпоральной мембранной вентиляции **iLA (interventional Lung Assist) – Novalung**

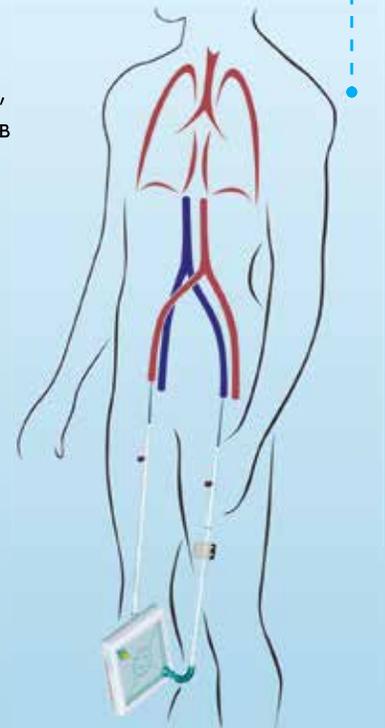
Система **iLA** обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO_2 , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами ИВЛ.

Система **iLA** служит мостом к выздоровлению у пациентов с тяжелым: РДСВ, не прибегая к агрессивным режимам вентиляции.

iLA позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя CO_2 из организма в протективных режимах вентиляции.

Подсоединение системы **iLA** осуществляется пункционным методом через бедренную артерию/бедренную вену, поток крови обеспечивается за счет артерио-венозной разницы давлений, без насоса, что делает данную процедуру относительно простой и доступной в широкой клинической практике.

Объем заполнения системы составляет 250 мл.
Поток крови регулируемый: от 0,5 до 4,5 л/мин.



– эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

ЗАО «ШАГ»
119002, г. Москва,
Карманицкий пер., д. 9
Арбат Бизнес Центр, офис 501А
т. +7 (495) 956-13-09,
ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»
193318, г. Санкт-Петербург,
ул. Ворошилова, д. 2
Бизнес Центр «Охта», офис 206
т. +7 (812) 440-92-21,
ф. +7 (812) 440-73-90

ООО «ШАГ-Юг»
344091,
г. Ростов-на-Дону,
пр-кт Стачки, д. 245
т. +7 (863) 298-00-76,
т./ф. +7 (863) 266-74-36



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ»**

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Александрович Юрий Станиславович

д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург, Россия

Дмитрий М. Арбун

д.м.н., профессор, President and Medical Director Indiana Polyclinic, Индианаполис, США

Власенко Алексей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия

Выжигина Маргарита Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

Гаврилин Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Горобец Евгений Соломонович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Киров Михаил Юрьевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Россия

Козлов Игорь Александрович

д.м.н., профессор, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», Москва, Россия

Козлов Сергей Павлович

д.м.н., доцент, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Лекманов Андрей Устинович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва, Россия

Лихванцев Валерий Владимирович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», Москва, Россия

Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Неймарк Михаил Израйлевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия

Пырегов Алексей Викторович

д.м.н., ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург, Россия

Субботин Валерий Вячеславович

д.м.н., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Храпов Кирилл Николаевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Шаповалов Константин Геннадьевич

д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия

Шарипова Висолат Хамзаевна

д.м.н., Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Республика Узбекистан

Щеголев Алексей Валерьянович

д.м.н., ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Яворовский Андрей Георгиевич

д.м.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ	
<i>Теплов В. М., Полушин Ю. С., Повзун А. С., Афанасьев А. А., Комедев С. С., Багненко С. Ф.</i>	
Стационарное отделение скорой медицинской помощи и его роль в оптимизации работы отделений реанимации многопрофильного стационара	5
<i>Колбинцев С. И., Яворовский А. Г., Зюляева Т. П., Дымова О. В.</i>	
Значение местного применения транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением	10
ПОДГОТОВКА КАДРОВ	
<i>Садчиков Д. В.</i>	
Тренинг в высшем медицинском образовании	18
<i>Шаповалов К. Г.</i>	
Комментарий к статье «Тренинг в высшем медицинском образовании»	23
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
<i>Ильина Я. Ю., Кузьков В. В., Фот Е. В., Сметкин А. А., Киров М. Ю.</i>	
Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы	25
<i>Мионов П. И., Лекманов А. У.</i>	
Геномная медицина и персонализированная терапия сепсиса	35
<i>Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В.</i>	
Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1)	44
<i>Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н., Стоппе Х.</i>	
Осталось ли место омега-3 жирным кислотам в кардиохирургии?	51
ЛЕКЦИЯ	
<i>Арбух Д. М., Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С.</i>	
Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1)	58
СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Соколов Д. В., Шлык И. В.</i>	
Опыт применения селективной ЛПС-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом	68
<i>Каспарова Е. А., Каспаров А. А., Зайцев А. В., Ван Шуцонь</i>	
Двухсторонний гнойный кератосклерит, вызванный синегнойной палочкой, у пациентки в коме	74



RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

The journal is entered in the List of Russian
Peer-Reviewed Scientific Journals to publish the main
research results of doctoral and candidate's theses

Editor-in-Chief

YURY S. POLUSHIN

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russia

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint
Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russia

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pulmonology Research Institute, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Federal Agency of Health Care and Social Development, St. Petersburg, Russia

Dmitry M. Arbuck

Doctor of Medical Sciences, Professor, President and Medical Director Indiana Polyclinic,
Indianapolis, USA

Aleksey V. Vlasenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, Botkin Municipal Clinical Hospital,
Moscow Health Care Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional
Development, Moscow, Russia

Margarita A. Vyzhigina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Surgery Research Center named
after B.V. Petrovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Sergey V. Gavrilin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kirov Military Medical Academy,
Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

Evgeny S. Gorobets

Doctor of Medical Sciences, Professor, Blokhin Russian Oncology Research Center,
Moscow, Russia

Aleksander A. Yeremenko

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Kirov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Northern State Medical University, Arkhangelsk,
Russia

Igor A. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, Moscow, Russia

Sergey P. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Russian Surgery Research Center
named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Andrey U. Lekmanov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Pediatric and Children Surgery Research
Institute, Moscow, Russia

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, Moscow, Russia

Vladimir V. Lomivorotov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, E.N. Meshalkin
Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor, Altaysky State Medical University, Barnaul, Russia

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Moscow, Russia

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia

Valery V. Subbotin

Doctor of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific Center,
Moscow Health Department, Moscow, Russia

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Konstantin G. Shapovalov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chita State Medical Academy,
Chita, Russia

Visolat Kh. Sharipova

Doctor of Medical Sciences, Republican Research Center of Emergency Medicine,
Tashkent, Uzbekistan Republic

Aleksey V. Schegolev

Doctor of Medical Sciences, Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense,
St. Petersburg, Russia

Andrey G. Yavorovskiy

Doctor of Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

CONTENT

ANESTHESIOLOGICAL AND REANIMATOLOGICAL CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Teplov V. M., Polushin Yu. S., Povzun A. S., Afanasiev A. A., Komedeв S. S., Bagnenko S. F.

In-patient emergency department and its role in the optimization of operation in intensive care departments of a multi-specialty hospital. **5**

Kolbintsev S. I., Yavorovskiy A. G., Zyulyaeva T. P., Dymova O. V.

Value of local administration of tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **10**

TRAINING

Sadchikov D. V.

Training sessions in the higher medical education. **18**

Shapovalov K. G.

Comments on the article titled "Training sessions in the higher medical education" **23**

LITERATURE REVIEWS

Ilyina Ya. Yu., Kuzkov V. V., Fot E. V., Smyotkin A. A., Kirov M. Yu.

Predicting response to fluid administration: current approaches and trends. **25**

Mironov P. I., Lekmanov A. U.

Genomic medicine and personalized management of sepsis. **35**

Zadornov A. A., Golomidov A. V., Grigoriev E. V.

Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1). **44**

Lomivorotov V. V., Efremov S. M., Abubakirov M. N., Christian Stoppe

Is there any place left for omega-3 fatty acids in cardiac surgery? **51**

LECTURE

Arbukh D. M., Abuzarova G. R., Alekseeva G. S.

Opioids in Pain Syndrome Management (part 1) **58**

CLINICAL CASES

Bovkun I. V., Gavrilova E. G., Sokolov D. V., Shlyk I. V.

Experience of using selective LPS-sorbition in the combined therapy of those suffering from gram-negative sepsis **68**

Kasparova E. A., Kasparov A. A., Zaytsev A. V., Kasparova E. A., Wang Shuqun

Bilateral purulent keratoscleritis caused by *Ps. aeruginosa* in a female patient in a coma **74**

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-5-9

СТАЦИОНАРНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЕГО РОЛЬ В ОПТИМИЗАЦИИ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

В. М. ТЕПЛОВ¹, Ю. С. ПОЛУШИН¹, А. С. ПОВЗУН², А. А. АФАНАСЬЕВ¹, С. С. КОМЕДЕВ¹, С. Ф. БАГНЕНКО¹¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Стационарное отделение скорой медицинской помощи (СтОСМП) – новое структурное подразделение, создаваемое в медицинских организациях, оказывающих экстренную помощь. Его роль и место в нашей стране в системе лечебных мероприятий в полной мере не ясны.

Цель: сравнить работу отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) стационаров, осуществляющих прием пациентов экстренного профиля, в зависимости от наличия или отсутствия в структуре учреждения СтОСМП с палатой реанимации и интенсивной терапии.

Материал. Обобщены данные о пациентах, поступивших в экстренном порядке в Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (2010–2012 гг.) и в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (2014–2016 гг.), в котором функционирует стационарное отделение скорой медицинской помощи.

Результаты. Создание СтОСМП с палатой реанимации и интенсивной терапии позволяет в 2 раза сократить госпитализацию пациентов в ОРИТ стационара, уменьшая поступление в них непрофильных пациентов. Соответственно, это снимает избыточную нагрузку на персонал ОРИТ, расширяет возможности ОРИТ с увеличением продолжительности пребывания в них пациентов без увеличения коечной емкости.

Вывод. Включение в структуру многопрофильного стационара стационарного отделения скорой медицинской помощи позволяет перестроить систему оказания медицинской помощи, сосредоточить силы и средства на лечении больных и пострадавших, имеющих абсолютные показания для госпитализации в ОРИТ.

Ключевые слова: стационарное отделение скорой медицинской помощи, отделение экстренной медицины, неотложная медицина, организация медицинской помощи

Для цитирования: Теплов В. М., Полушин Ю. С., Повзун А. С., Афанасьев А. А., Комедев С. С., Багненко С. Ф. Стационарное отделение скорой медицинской помощи и его роль в оптимизации работы отделений реанимации многопрофильного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 5-9. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-5-9

IN-PATIENT EMERGENCY DEPARTMENT AND ITS ROLE IN THE OPTIMIZATION OF OPERATION IN INTENSIVE CARE DEPARTMENTS OF A MULTI-SPECIALTY HOSPITAL

V. M. TEPLOV¹, YU. S. POLUSHIN¹, A. S. POVZUN², A. A. AFANASIEV¹, S. S. KOMEDEV¹, S. F. BAGNENKO¹¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²Dzhanilidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia

In-patient emergency department is a new division, being organized in medical units providing emergency care. In this country, its role and place within medical care system are not fully definite.

Goal: to compare work of intensive care departments in hospitals providing care for emergency patients depending if an in-patient emergency department with the intensive care ward is available or absent.

Materials. Summarized data on the patients admitted for emergency care to Dzhanilidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Care (2010–2012) and Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (2014–2016) where the in-patient emergency department is available.

Results. Establishment of the in-patient emergency department with the intensive care ward results in the 2-fold reduction of patients' admission to the hospital intensive care department thus reducing the admission of patients with diseases beyond the hospital's specialization. Thus the excessive workload of the intensive care department personnel is reduced and care options are expanded since the duration of the patients' stay is increased while the number of beds remains the same.

Conclusion: Adding the in-patient emergency department to the structure of a multi-specialty hospital allows changing the system of medical care, concentrating the efforts and funds on the treatment of patients with absolute indications for admission to the intensive care wards.

Key words: emergency in-patient department, intensive care department, emergency care, organization of medical care

For citations: Teplov V.M., Polushin Yu.S., Povzun A.S., Afanasiev A.A., KomedeV S.S., Bagnenko S.F. In-patient emergency department and its role in the optimization of operation in intensive care departments of a multi-specialty hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 5-9. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-5-9

Стационарное отделение скорой медицинской помощи (СтОСМП) представляет собой важный диагностический и лечебный этап многопрофильного стационара, а также является ключевым логистическим центром для всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью в экстренном порядке, в том числе и для больных с нарушенными

витальными функциями. В отделении выполняется первичный объем лабораторно-инструментальных исследований, на основании полученных данных и синдромального подхода определяется профильность пациента [1, 2]. Несмотря на определенный пессимизм, обусловленный постоянно возрастающей нагрузкой на отделения экстренной медицины

во всем мире [4], эффективность их функционирования не ставится под сомнение. Мировой опыт показывает, что большая часть пациентов, обратившихся за медицинской помощью в СтОСМП, выписывается по результатам обследования и лечения в первые несколько часов; те же больные и пострадавшие, которые имеют нарушения витальных функций или высокий риск их развития, начинают получать специализированную медицинскую помощь фактически с порога [1, 11]. Так, в отделение экстренной медицины Северо-Эстонской региональной больницы города Таллина ежегодно обращается до 80 000 пациентов, а госпитализируется в стационар не более 16 000, при этом необходимый первичный комплекс лечебно-диагностических мероприятий осуществляется именно в отделении экстренной медицины [9].

Анализ публикаций в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed демонстрирует постоянное увеличение числа статей, одновременно посвященных тематике «emergency department» (отделение экстренной медицины, аналогом которой является СтОСМП) и «overcrowding» (перегруженность) (рис.). При этом поиск статей по ключевым словам «overcrowding» и «ICU» (отделение реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ) или «overcrowding» и «hospital» не позволяет добиться хоть каких-нибудь значимых результатов [10]. Проблема избыточного поступления экстренных пациентов в стационар в последние годы полностью сконцентрирована в СтОСМП как первичном госпитальном звене.

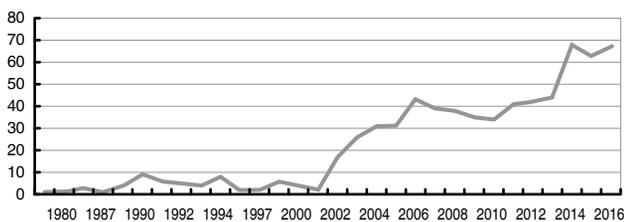


Рис. Число публикаций в PubMed по одновременному запросу «emergency department» и «overcrowding»

Fig. Number of publications in PubMed on the simultaneous query for "emergency department" and "overcrowding"

Эффективность работы такого отделения достигается в том числе и за счет грамотной сортировки поступающего потока пациентов с распределением их по соответствующим зонам отделения. Место пребывания больного в отделении определяется на основании сортировочных алгоритмов, первоочередной задачей которых является определение скорости начала лечебно-диагностических мероприятий и их объема [3]. В структуре СтОСМП выделяются палата динамического наблюдения и палата реанимации и интенсивной терапии, в которых должна иметься возможность проведения мониторинга и респираторной поддержки от ин-

суффляции увлажненного O_2 (в первой зоне) до искусственной вентиляции легких (в последней). Контроль за состоянием пациента, возможность минимальной респираторной терапии и неинвазивного мониторинга в палате динамического наблюдения («желтая зона» отделения) позволяют обеспечить необходимый комплекс лечебно-диагностических мероприятий у пациентов в состоянии средней степени тяжести, а в полноценно оснащенной палате реанимации и интенсивной терапии («красная зона») – лечение и стабилизацию больных с нарушенными витальными функциями. Работающий в отделении врачебный персонал в лице врачей скорой медицинской помощи должен обладать навыками экстренной и неотложной помощи, а также знать необходимые диагностические протоколы. Этим достигаются оптимизация процесса обследования и лечения пациента и определение места его дальнейшего пребывания, исходя из синдромального подхода и полученных результатов [2].

Цель исследования: провести сравнение работы ОРИТ стационаров, осуществляющих прием пациентов экстренного профиля, в зависимости от наличия или отсутствия в структуре учреждения СтОСМП с выделенной «красной зоной».

Материалы исследования

Проанализированы обобщенные данные о пациентах, поступивших в экстренном порядке в ОРИТ хирургического профиля Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2010–2012 гг. и в ОРИТ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова в 2014–2016 гг.

Результаты и обсуждение

В ОРИТ многопрофильных стационаров в Российской Федерации из года в год поступает все большее число пациентов. Согласно данным Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, в 2001 г. количество первичных поступлений в ОРИТ города составило 22 118, а к 2010 г. увеличилось в 1,44 раза – до 31 893 человек. По данным Министерства здравоохранения РФ, число поступлений в ОРИТ в 2016 г. возросло по сравнению с предыдущим годом более чем на 70 000 случаев. Крупные многопрофильные стационары с коечным фондом более 500 коек обычно имеют в структуре несколько ОРИТ с различной специализацией по профилю поступающих больных и пострадавших: хирургия, терапия, токсикология и т. д. Решение о госпитализации в них пациентов часто принимается эмпирически при дефиците объективной информации о причине ухудшения состояния, часто лишь на основании первичного осмотра ответственным врачом в приемном отделении. Данное обстоятельство – главная причина необоснованной госпитализации пациента в ОРИТ.

Анализ структуры поступивших больных в отделение хирургической реанимации НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2010 г. показал, что в 10,4% случаев (310 из 2 996 пациентов, поступивших из приемного отделения) показаний для лечения в данном отделении не было. Это мешало выполнению алгоритмов лечения находившихся в отделении других пациентов, необходимость внутрибольничных переводов в течение 1-х сут из одного отделения реанимации в другое создавала дополнительную нагрузку на персонал, осложняя и без того напряженную работу.

С организационных позиций важно акцентировать внимание и на той части потока пациентов, у которых не было явных показаний для госпитализации в ОРИТ, однако риск развития жизнеугрожающих осложнений имелся. Подобные больные и пострадавшие обычно нуждались в проведении поддерживающей терапии при одновременной реализации плана диагностического обследования. При этом объем лабораторной и инструментальной диагностики, к которой обязательно привлекался персонал отделения (забор крови, доставка его в лабораторию, вызов консультантов и пр.), был не меньше, чем у других поступавших пациентов. После реализации плана и постановки диагноза показаний для пребывания в отделении, как правило, не оставалось, и получалось, что отделение использовалось в качестве удобной площадки для работы диагностических служб и консультантов. То что подобных «транзитных» пациентов было достаточно много, косвенно подтверждается продолжительностью среднего по отделению койко-дня, не превышавшего за период с 2009 по 2011 г. 1,65 сут. В профилизованных же отделениях (токсикологического профиля, для пациентов с тяжелым сепсисом, с термическими поражениями) он был существенно выше (табл. 1).

Таблица 1. Средний койко-день в ОРИТ ГБУ «НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» в 2010 г.

Table 1. The average bed-day in the intensive care department of Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Care in 2010

Профилизация подразделения	Средний койко-день
Отделение хирургической реанимации	1,65
Токсикологическая реанимация	10,5
ОРИТ для пациентов с термическими поражениями	22,4
ОРИТ для пациентов с тяжелым сепсисом	6

Из числа пациентов, поступивших непосредственно из зоны приемного отделения, 12,3% были госпитализированы в крайне тяжелом или терминальном состоянии и скончались в 1-е сут в процессе выполнения им диагностических мероприятий и попыток стабилизации состояния (табл. 2). Обычно продолжительность пребывания таких больных не превышала 4–6 ч, однако в течение этого времени были максимально задействованы

Таблица 2. Поступление в ОРИТ хирургического профиля ГБУ «НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» в 2010 г.

Table 2. Admission to the intensive care department of Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Care in 2010

Поступило всего (из приемного отделения)	Умерло всего (из них в 1-е сут поступления из приемного отделения)
9 222 (2 996)	1 103 (368)

ресурсы стационара и отделения. Первичный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, в подавляющем большинстве случаев включавший использование инструментальных исследований и тяжелых (таких как спиральная компьютерная или магнитно-резонансная томография) технологий, искусственную вентиляцию легких, катетеризацию магистральных сосудов, мониторинг, фактически на весь период пребывания пациента исключал из рутинной работы в отделении дежурного анестезиолога-реаниматолога, а также часть сестринского и младшего медицинского персонала.

Для оптимизации работы ОРИТ хирургического профиля в 2011 г. в его структуре была создана клиничко-диагностическая палата, куда осуществлялась первичная госпитализация из приемного отделения, а также внедрена трехуровневая система интенсивной терапии. Различные ее варианты широко реализованы в Европе, а также используются в организации реаниматологической службы Вооруженных сил РФ [5, 12]. В отделении были выделены палаты, в которых обеспечивалось оказание базового (необходимость мониторинга + минимальная поддержка только одной функциональной системы), промежуточного (необходимость мониторинга + минимальная поддержка не менее двух функциональных систем) и максимального (высокий риск развития множественной органной дисфункции или ее наличие) по своему содержанию уровня интенсивной терапии. Госпитализация в них больных и пострадавших определялась исходя из тяжести состояния, требуемого содержания интенсивной терапии, планируемых сроков пребывания, затрат персонала. Это позволило сконцентрировать силы и средства отделения на лечении больных в крайне тяжелом состоянии с перспективой выздоровления, однако к существенному уменьшению госпитализации пациентов без нарушения витальных функций и нуждавшихся лишь в динамическом наблюдении с проведением диагностических мероприятий не привело [7, 8]. Средний койко-день по отделению в целом увеличился лишь незначительно – до 1,74 сут (2012 г.).

Во ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» в июне 2015 г. начало функционировать СтОСМП, осуществляющее прием экстренных пациентов, поступающих в клиники университета. Работа отделения регламентируется приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от

20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», а также действующими методическими рекомендациями [3, 6]. При сортировке в нем используется трехуровневая шкала тяжести состояния пациентов, в основе которой лежит синдромальный, а не нозологический подход. Выделены зал ожидания со смотровыми, палата динамического наблюдения, палата реанимации и интенсивной терапии соответственно для «зеленого», «желтого» и «красного» потоков. В 2016 г. отделение приняло 5 070 больных, нуждавшихся в оказании медицинской помощи в экстренной или неотложной форме. Из них 1 072 госпитализированы в «красную», а 2 354 – в «желтую зону» отделения. Перевод в ОРИТ или в операционную после выполнения лечебно-диагностических мероприятий из числа госпитализированных в «красную зону» осуществлен лишь в 481 (44,9%) случае. Это позволило снизить госпитализацию в ОРИТ непрофильных пациентов и, соответственно, избыточную нагрузку на персонал,

расширило возможности ОРИТ с увеличением продолжительности пребывания в них пациентов без увеличения коечной емкости (средний койко-день вырос на 1 сут) (2014 г. – 2,9 сут, 2015 г. – 3,4 сут, 2016 г. – 3,9 сут).

Возможность не распылять внимание на лечении не нуждающихся в интенсивной терапии пациентов и прицельно заниматься тяжелобольными с нарушенными витальными функциями в конечном итоге позитивно влияет на качество оказания помощи в ОРИТ.

Заключение

Включение в структуру многопрофильного стационара СтОСМП позволяет перестроить систему оказания медицинской помощи с уменьшением непрофильной нагрузки на ОРИТ. Это создает условия для повышения эффективности их работы за счет сосредоточения сил и средств на лечении больных и пострадавших, имеющих абсолютные показания для госпитализации в ОРИТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимов Р. Р., Мирошниченко А. Г., Кацадзе М. А., Рутувич Н. В., Владимиров Н. Н. Медико-статистические характеристики больных и пострадавших стационарного отделения скорой медицинской помощи // Скорая мед. помощь. – 2014. – № 2. – С. 43–49.
2. Алимов Р. Р., Парфенов В. Е., Багненко С. Ф. Интенсификация использования ресурсов многопрофильного стационара за счет внедрения технологии стационарного отделения скорой медицинской помощи // Скорая мед. помощь. – 2013. – № 4. – С. 76–82.
3. Багненко С. Ф. и др. Организация работы стационарного отделения скорой медицинской помощи: методические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 80 с.
4. Багненко С. Ф., Миннуллин И. П., Теплов В. М., Разумный Н. В. Эволюция скорой медицинской помощи: от поля боя до стационарного звена // Скорая мед. помощь. – 2015. – № 3. – С. 4–9.
5. Полушин Ю. С. и др. Руководство по анестезиологии и реаниматологии. – СПб., 2004. – 987 с.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 июня 2013 г. № 388н г. Москва «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» // Российская газета № 6173 от 5.09.2013 г.
7. Теплов В. М., Шах Б. Н., Смирнов Д. Б., Комедев С. С. Оптимизация работы отделения хирургической реанимации многопрофильного стационара в условиях оказания экстренной помощи // Эфферентная терапия. – 2013. – № 2. – С. 26–27.
8. Теплов В. М., Шах Б. Н., Смирнов Д. Б., Комедев С. С. Организация работы отделения хирургической реанимации многопрофильного стационара, оказывающего экстренную медицинскую помощь // Вестник экстренной медицины. – 2013. – № 3. – С. 33–34.
9. Хубутия М. Ш., Молодов В. А., Васильев В. А., Карасев Н. А. Современное состояние и тенденции развития организации экстренной и неотложной медицинской помощи в постиндустриальных обществах // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 4. – С. 15–20.
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
11. <http://www.regionaalhaigla.ee/ru/klinika-anesteziologii>
12. Levels of Critical Care for Adult Patients // London. – Intensive Care Society. – 2009. – P. 12.

REFERENCES

1. Alimov R.R., Miroshnichenko A.G., Katsadze M.A., Rutovich N.V., Vladimirov N.N. Medical and statistic characteristics of patients and those injured in the emergency in-patient department. *Skoraya Med. Pomosch*, 2014, no. 2, pp. 43-49. (In Russ.)
2. Alimov R.R., Parfenov V.E., Bagnenko S.F. Intensification of resources utilization of a multi-specialty hospital due to introduction of in-patient emergency ward technology. *Skoraya Med. Pomosch*, 2013, no. 4, pp. 76-82. (In Russ.)
3. Bagnenko S.F. et al. *Organizatsiya raboty stacionarnogo otdeleniya skoroy meditsinskoy pomoschi: metodicheskie rekomendatsii*. [Organization of work in the in-patient emergency care: guideline]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 80 p.
4. Bagnenko S.F., Minnullin I.P., Teplov V.M., Razumny N.V. Evolution of emergency medical care: from the battle field to the in-patient unit. *Skoraya Med. Pomosch*, 2015, no. 3, pp. 4-9. (In Russ.)
5. Polushin Yu.S. et al. *Rukovodstvo po anesteziologii i reanimatologii*. [Guideline on anesthesia and intensive care]. St. Petersburg, 2004, 987 p.
6. Edict no. 388n as of June 20, 2013 by the Russian Ministry of Health On Approval of the Order for Emergency Care Provision Including Special Emergency Medical Care. Published in *Rossiyskaya Gazeta* no. 6173 as of 05.09.2013. (In Russ.)
7. Teplov V.M., Shakh B.N., Smirnov D.B., KomedeV S.S. Optimization of activities of the emergency surgical care unit of a multi-specialty hospital when providing emergency care. *Efferentnaya Terapiya*, 2013, no. 2, pp. 26-27. (In Russ.)
8. Teplov V.M., Shakh B.N., Smirnov D.B., KomedeV S.S. Organization of activities of the emergency surgical care unit of a multi-specialty hospital providing emergency care. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*, 2013, no. 3, pp. 33-34. (In Russ.)
9. Khubutiya M.Sh., Molodov V.A., Vasiliev V.A., Karasev N.A. Current state and development trends of emergency care provision in the post-industrial society. *Journal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomosch*, 2016, no. 4, pp. 15-20. (In Russ.)
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
11. <http://www.regionaalhaigla.ee/ru/klinika-anesteziologii>
12. *Levels of Critical Care for Adult Patients*. London, Intensive Care Society, 2009, p. 12.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Теплов Вадим Михайлович

кандидат медицинских наук,
руководитель отдела скорой медицинской помощи.
E-mail: vadteplov@mail.ru

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com

Афанасьев Алексей Андреевич

заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии № 1 научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

Комедев Сергей Станиславович

врач анестезиолог-реаниматолог стационарного
отделения скорой медицинской помощи.

Багненко Сергей Федорович

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.

Повзун Антон Сергеевич

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»,
кандидат медицинских наук, главный врач.
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А.

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First St. Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022

Vadim M. Teplov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Emergency Care Department.
E-mail: vadteplov@mail.ru

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and
Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
E-mail: polushin1@gmail.com

Aleksey A. Afanasiev

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
no.1 of Research Clinical Center of Anesthesiology and
Intensive Care.

Sergey S. Komedev

Anesthesiologist and Intensive Care Physician of the In-patient
Emergency Department.

Sergey F. Bagnenko

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor.

Anton S. Povzun

Dzhanilidze St. Petersburg Research Institute
of Emergency Care,
Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.
3, Lit. A, Budapeshtskaya St., St. Petersburg, 192242.

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17

ЗНАЧЕНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

С. И. КОЛБИНЦЕВ¹, А. Г. ЯВОРОВСКИЙ^{1,2}, Т. П. ЗЮЛЯЕВА², О. В. ДЫМОВА²¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия²ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Периоперационное кровотечение при операциях с искусственным кровообращением (ИК) приводит к увеличению уровня послеоперационных осложнений и смертности. Причинами нехирургического кровотечения нередко является гиперактивизация фибринолиза.

Материалы и методы. В исследование включено 60 больных, оперированных на сердце с применением ИК. Всем больным был введен антифибринолитик (транексамовая кислота): в 32 случаях (ТК1) введена внутривенная нагрузочная доза ТК из расчета 15 мг/кг в течение 20 мин с последующей инфузией 1 мг/(кг · ч⁻¹) + 500 мг в АИК; у 28 больных (ТК2) использована внутривенная нагрузочная доза ТК (15 мг/кг за 20 мин) с последующей инфузией 1 мг/(кг · ч⁻¹) + 500 мг в АИК + 1 000 мг в полость перикарда и за грудину перед ее сведением. Оценивали периоперационную кровопотерю и объем гемотрансфузии (эритроцитарная взвесь, свежезамороженная плазма, тромбоцитарная масса).

Результаты. Интраоперационная кровопотеря составила в группе ТК1 815 (800–862) мл, в ТК2 – 700 (650–735) мл. Объем послеоперационной кровопотери в группе ТК2 был достоверно ниже, чем в группе ТК1: соответственно 170 (100–240) мл против 275 (180–307) мл. Частота переливания эритроцитарной взвеси в послеоперационном периоде существенно не различалась, частота переливания свежезамороженной плазмы в ТК2 была в 2,5 раза ниже, чем в ТК1.

Выводы. Кровосберегающий эффект системного применения транексамовой кислоты усиливается местным использованием препарата при введении его в полость перикарда и за грудину.

Ключевые слова: транексамовая кислота, фибринолиз, искусственное кровообращение, гемотрансфузия, кровопотеря

Для цитирования: Колбинцев С. И., Яворовский А. Г., Зюляева Т. П., Дымова О. В. Значение местного применения транексамовой кислоты при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 10-17. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17

VALUE OF LOCAL ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC ACID IN CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

S. I. KOLBINTSEV¹, A. G. YAVOROVSKIY^{1,2}, T. P. ZYULYAEVA², O. V. DYMOVA²¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²B. V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

Peri-operative bleeding in surgeries with cardiopulmonary bypass results in the increase of post-operative complications and mortality. Fibrinolysis hyperactivation is the common cause of non-operative bleeding.

Materials and methods. 60 patients who had cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were enrolled into the study. The antifibrinolytic agent (tranexamic acid) was administered to all patients: 32 patients (TA1) received an intravenous loading dose of tranexamic acid basing on 15 mg/kg during 20 min. with the consequent infusion of 1 mg/(kg × h⁻¹) + 500 mg during cardiopulmonary bypass; 28 patients (TA2) received intravenous loading dose of tranexamic acid (15 mg/kg for 20 minutes) with the consequent infusion of 1 mg/(kg × h⁻¹) + 500 mg during cardiopulmonary bypass + 1000 mg administered into the pericardial cavity and sternum before its closure.

The peri-operative blood loss and volume of blood transfusion (erythrocyte suspension, fresh frozen plasma, platelet concentrate) were assessed.

Results. Intra-operative blood loss made 815 (800–862) ml in TA1 group and 700 (650–735) ml in TA2 group. The volume of the post-operative blood loss in TA2 group was confidently lower compared to TA1 group: 170 (100–240) ml versus 275 (180–307) ml respectively. The frequency of erythrocyte suspension transfusion in the post-operative period did not differ significantly and the frequency of fresh frozen plasma transfusion was 2.5 lower in TA2 group compared to TA1 group.

Conclusions. Blood-saving effect of the system administration of tranexamic acid is enhanced by local its administration into the pericardial cavity and sternum.

Key words: tranexamic acid, fibrinolysis, cardiopulmonary bypass, blood transfusion, blood loss

For citations: Kolbintsev S.I., Yavorovskiy A.G., Zyulyaeva T.P., Dymova O.V. Value of local administration of tranexamic acid in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 10-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-10-17

В настоящее время проведение кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК) предусматривает обязательное использование технологий, направленных на уменьшение объема кровопотери и снижение потребности пациента в трансфузиях компонентов донорской крови [14]. К таким технологиям относится применение препаратов, обе-

спечивающих профилактику повышенной кровоточивости тканей. Одной из основных причин такой кровоточивости при операциях с ИК является усиление фибринолиза, резко активизирующегося в результате контакта крови с контуром аппарата ИК [1, 7, 23].

Как следствие этого, от 30 до 70% пациентов, оперированных в условиях ИК, нуждаются в пе-

реливании донорских компонентов крови, а чем больше требуется компонентов донорской крови, тем выше риск послеоперационных осложнений и летальности [20].

Для профилактики кровотечений вследствие гиперфибринолиза закономерно используют различные антифибринолитические препараты, которые значительно снижают кровоточивость тканей во время и после хирургических операций.

В настоящее время в качестве антифибринолитика в кардиохирургии широко применяют транексамовую кислоту (ТК), которая, по данным ряда исследований, обладает довольно выраженным гемостатическим эффектом [2, 16]. В большинстве работ этот эффект изучен при ее системном использовании. Усилить его способно местное применение ТК.

Цель исследования: оценка кровосберегающего эффекта комбинированного применения (системного и местного) транексама у пациентов при кардиохирургических операциях с ИК.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов, которым выполняли кардиохирургические операции с ИК. По классификации анестезиологического риска ASA все пациенты относились к категории IV.

Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Из табл. 1 видно, что группы были полностью сопоставимыми.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Table 1. General description of the examined patients

Параметр		Группы	
		ТК1	ТК2
Пол	мужчины, n (%)	20	11
	женщины, n (%)	12	17
Возраст, лет		56 (52–63)	54 (46–59)
Масса тела, кг		80 (68–90)	78 (62–90)
Длительность ишемии миокарда, мин		54 (38–72)	64 (46–83)
Длительность ИК, мин		84 (68–111)	84 (62–111)
Операции	АКШ	19	6
	ПАК	5	5
	ПМК или ПЛМК	3	10
	ПАК + ПМК	2	2
	ПМК + ПЛМК	2	4
	РеПМК + ПЛМК	1	1

Примечание: ТК1 – группа с системным применением транексамовой кислоты, ТК2 – группа с системным и местным применением транексамовой кислоты

Пациенты разделены на 2 группы (рандомизация проведена в соответствии с компьютерной схемой случайных чисел). Схема применения ТК в первой группе (ТК1): внутривенная нагрузочная доза ТК

из расчета 15 мг/кг в течение 20 мин до кожного разреза с последующей постоянной инфузией на протяжении всей операции (1 мг/(кг · ч⁻¹) + 500 мг в АИК).

Пациентам второй группы (ТК2) препарат вводили по такой же схеме, как и больным группы ТК1, но дополнительно после ушивания перикарда и перед сведением грудины поливали раневую поверхность (перикард и грудину) раствором (объем 50 мл), содержащим 1 г ТК. При этом часть раствора стекала в полость перикарда. После этого сводили грудину. Таким образом, введенный раствор в течение 20–30 мин находился в соприкосновении с сердцем, перикардом и грудinou. Впоследствии раствор ТК активно аспирировался через дренажи.

Операции выполняли в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии. Введение в анестезию осуществляли болюсным введением мидазолама (0,025–0,030 мг/кг), пропофола (0,7–1,5 мг/кг), фентанила (5–7 мкг/кг). В качестве миорелаксанта у всех пациентов применяли пипекурония бромид (0,1 мг/кг). При исходной склонности к гипотензии мидазолам сочетали с кетамин (0,7–1,0 мг/кг), а дозу пропофола уменьшали в 2 раза.

Поддержание анестезии обеспечивали инфузией пропофола (2–5 мг/кг в 1 ч), фентанила (3–4 мкг/кг в 1 ч), ингаляцией севофлурана в концентрации 0,5–1,5 МАК.

ИК проводили в непальсирующем режиме с перфузионным индексом 2,5 л/(мин · м²), АД_{ср} 60–80 мм рт. ст. в условиях нормотермии либо умеренной гипотермии (32–34°С). Использовали холодовую кардиоплегию растворами консол (800 мл первоначального объема, далее 200–400 мл каждые 30 мин) или кустодиол (1 мл/мин на 1 г оценочной массы сердца в течение 6–8 мин).

Антикоагуляцию осуществляли введением гепарина перед началом ИК в дозе 400 Ед/кг. Дополнительные дозы гепарина во время ИК вводили, если активированное время свертывания (АСТ) составляло менее 450 с. После окончания ИК для нейтрализации гепарина использовали протамин в дозе 2 мг на 100 Ед гепарина (2:1). Через 15 мин после введения протамина хирург и анестезиолог визуально оценивали состояние хирургического поля, исходя из критериев «сухое поле» или «мокрое поле». Если определялось «мокрое поле», то это классифицировали как микрососудистое кровотечение. В случае если визуальная картина повышенной кровоточивости тканей подтверждалась данными лабораторных гипокоагуляционных тестов (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, количество тромбоцитов, тромбоэластометрия), использовали донорские элементы крови. Всем пациентам после ИК переливали две дозы заранее заготовленной аутологичной свежезамороженной плазмы (аСЗП). В случае отсутствия аСЗП переливали 1–2 дозы донорской свежезамороженной

плазмы (СЗП). Донорскую эритроцитарную взвесь использовали после завершения ИК при условии, что концентрация гемоглобина была ниже 90 г/л (гемоглобин < 90 г/л) или гематокрит < 30.

Состояние коагуляционного звена гемостаза исследовали на коагулометре «Coachrome IV» («Тесо», Германия) с использованием наборов реактивов фирм «Ренам» (Москва) и «Технология-Стандарт» (Барнаул) по общепринятым методикам: время активированного свертывания крови (АСТ, с); тромбиновое (ТВ, с) и протромбиновое время по Квику (МНО, усл. ед.), АЧТВ (с), концентрация фибриногена по Clauss (Фг, г/л). Количество тромбоцитов (тыс/мкл) определяли на агрегометре «Solar 2110» (Беларусь). Фибринолитическую активность характеризовали по времени хагеман-калликреин-зависимого фибринолиза (ХПаКЗФ, мин). Концентрацию Д-димера (мг/л) определяли на приборе «NuscoCard Reader II» (фирма Axis-Shield PoC AS, Норвегия). Концентрацию гемоглобина (Hb, г/л) и величину гематокрита (Hct, %) измеряли на приборе ABL-825 (Radiometer, Дания). Указанные показатели определяли в начале, конце и через 6 и 24 ч после операции.

Кроме того, для более глубокой оценки системы гемостаза и дифференцированной диагностики причин нарушений коагуляции использовали ротационную тромбоэластометрию (тромбоэластометр ROTEM). Пробы брали трехкратно. Первая – перед кожным разрезом до начала инфузии антифибринолитических препаратов, вторая – через 15 мин после окончания инфузии протамина для группы с только системным применением ТК, а для группы комбинированного применения ТК – после 20–30-минутной экспозиции раствора с ТК за грудиной и в полости перикарда. Третью пробу брали на 1-е сут после операции.

Особое внимание уделяли анализу объема периемической кровопотери в каждой из исследуемых групп, считая, что первичными точками при оценке эффективности кровосбережения являются: 1) объем периемической кровопотери (интраоперационный объем кровопотери (мл), объем послеоперационной кровопотери по дренажам) (мл); 2) потребность в периемической гемотрансфузии (количество доз/единиц эритроцитарной массы, СЗП, тромбоцитарной массы, криопреципитата) и препаратов факторов свертывания крови, вводимых пациенту; 3) частота рестернотомий.

В качестве вторичных точек рассматривали: 1) темп кровопотери в послеоперационном периоде (темп отделяемого по дренажам, мл/ч) на 2, 4, 6 и 16-й ч после операции, 2) изменения показателей коагулограммы (тромбоэластометрия) – время коагуляции (СТ), с; время формирования сгустка (CFT), с; нарастание силы сгустка, угол альфа (α); максимальная сила сгустка (MCF), мм; индекс фибринолиза на 30-й мин (LY30).

Критерии включения в исследование: 1) пациенты, подвергающиеся операциям на сердце в услови-

ях ИК, 2) возраст пациентов 18–70 лет, 3) мужчины и небеременные (некормящие) женщины.

Критерии исключения из исследования: 1) пациенты с повышенной чувствительностью к исследуемым препаратам, 2) пациенты с тромбозами или тромботическими осложнениями, 3) пациенты в остром периоде инфаркта миокарда, 4) пациенты с коагулопатиями (протромбиновое время < 50% от нормы, МНО > 2, тромбоцитопения < 50 000/мм³), 5) пациенты с нарушением функции печени (если активность печеночных ферментов АСТ и/или АЛТ превышала три нормы), 6) пациенты с нарушением функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 25 мг/л, клиренс креатинина менее 50 мл/мин), 7) пациенты, подвергающиеся экстренным оперативным вмешательствам, 8) пациенты, участвующие в исследовании других лекарственных препаратов.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью статистического пакета Statistica (версия 10). Использовали следующие модули: 1) методы элементарной статистики (для определения основных параметров распределения переменных и проверки их на соответствие нормальному закону распределения), построение гистограмм (для визуальной оценки характера распределения каждого параметра), количественные показатели представлены в виде медианы (25-й, 75-й процентиля), 2) сравнительный анализ (Т-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна – Уитни в зависимости от результатов проверки распределения на нормальность, Н-тест Крускала – Уоллиса, критерий множественного сравнения), 3) для анализа побочных эффектов критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Показатели системы гемостаза до начала операции представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что до начала операции они находились в диапазоне нормальных значений. В этой же таблице представлены значения показателей свертывающей системы в конце операции, свидетельствующих об отсутствии значимых различий в их величинах, за исключением времени ХПаКЗФ, которое было достоверно больше в группе ТК2 по сравнению с группой ТК1 и составило 33,5 мин против 28 мин соответственно ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о более выраженном ингибировании фибринолиза при комбинированном применении транексама.

Значения показателей ротационной тромбоэластометрии достоверно между группами не различались. Однако обратила на себя внимание их динамика, проявившаяся в достижении верхней границы нормы или с незначительным ее превышением в конце операции, с последующим возвращением к исходным величинам к 1-м сут после операции.

Плотность сгустка, оцениваемая на 30-й мин (LY30), приближалась к максимальным значениям

Таблица 2. Лабораторные показатели на этапах исследования

Table 2. Laboratory rates at different stages of the study

Показатель	Начало операции (до рассечения кожи)		Конец операции (после ушивания кожи)		
	ТК1	ТК2	ТК1	ТК2	
Нв, г/л	12,7 (12,0–13,8)	13 (11,5–14,0)	10,5 (9,4–11,1)	9,9 (8,8–11,0)	
Нт, %	39 (36–42)	40 (34–41)	32 (29–34)	30 (27–33)	
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	177 (151–205)	148 (131–183)	135 (140–167)	139 (99–135)	
АСТ, с	115 (100–135)	126 (111–143)	172 (154–181)	181 (163–190)	
АЧТВ, с	34,3 (32–38)	36 (32–41)	49,5 (43–54)	46,4 (41,0–51,5)	
ТВ, с	8,7 (7,7–10,0)	9,7 (8–11)	12,4 (9,0–15,5)	12 (9–15)	
Фибриноген, г/л	2,8 (2,7–3,6)	2,7 (2,3–3,3)	2,5 (2–3)	2,5 (1,6–2,9)	
ХIIaКЗФ, мин	15 (12–25)	14 (11–18)	28 (18–45)	33,5 (21,5–49,0)	
Время СТ, с	Extern	56 (51–58)	57 (46–69)	73 (68–80)	76 (69–80)
	Intern	167 (142–189)	162 (145–189)	248 (211–297)	258 (239–323)
Время СФТ, с	Extern	99 (81–115)	97 (86–117)	154 (122–161)	141 (113–174)
	Intern	84 (70–115)	84 (72–99)	144 (120–171)	148 (120–191)
Угол α , °	Extern	70 (67–75)	71 (68–74)	63 (59–70)	64 (60–67)
	Intern	73 (67–76)	73 (70–75)	64 (60–70)	64 (58–68)
MCF, мм	Extern	61 (57–64)	61 (57–65)	53 (51–58)	55 (49–57)
	Intern	59 (54–63)	60 (57–64)	50 (46–52)	49 (44–54)
LY30, %	Extern	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)
	Intern	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)

во всех группах, что свидетельствовало об отсутствии гиперфибринолиза (табл. 2).

Интраоперационная кровопотеря. Анализ интраоперационной кровопотери показал (табл. 3), что в группе ТК1 она составила 800 (800–862) мл, тогда как у больных группы ТК2 объем кровопотери за время операции был меньше – 700 (660–800) мл. Таким образом, дополнение местной аппликации ТК к ее системному применению достоверно уменьшало интраоперационную кровопотерю на 100 (62–140) мл ($p < 0,05$).

Таблица 3. Интраоперационный объем кровопотери

Table 3. Volume of intra-operative blood loss

Группы	Объем и/о кровопотери мл	Интраоперационная кровопотеря более 1 000 мл	Объем кровопотери после сведения перикарда
ТК1	800 (800–862)	12,5%	131 (120–150)
ТК2	700 (660–800)*	7,5%	45 (40–65)*

Примечание: * $p < 0,05$

Объем поступающей крови по дренажам после их установки и до окончания операции в группе ТК1 составил 131 (110–160) мл соответственно, а у больных группы ТК2 – 45 (40–65) мл. Эти данные свидетельствовали, что именно угнетение местного фибринолиза при орошении сердца и экспозиции ТК в полости перикарда и средостении обуславливало снижение кровопотери в целом и в частности в период после сведения перикарда и грудины и до конца операции.

В группе ТК1 количество больных с объемом кровопотери более 1 000 мл составило 12,5%, а в группе ТК2 – 7,4%, что в определенной степени отражало тенденцию к лучшему кровосбережению при комбинированном использовании ТК.

Послеоперационная кровопотеря. Темп послеоперационной кровопотери представлен на рисунке, из которого видно, что на 2-й ч в группе ТК2 (комбинированное применение ТК) он был достоверно ниже, чем в группе ТК1 ($p < 0,05$). В последующем темп потерь уменьшался, при этом на всех этапах наблюдения он был всегда меньше в группе с сочетанным использованием ТК. В результате за 16 ч в группе ТК2 объем послеоперационной кровопотери составил 170 (100–240) мл, что оказалось достоверно ниже, чем в группе ТК1 – 275 (180–307) мл.

Обычно кровопотеря при нормальном течении послеоперационного периода не превышает 300–350 мл. Кровопотеря более 500 мл может яв-

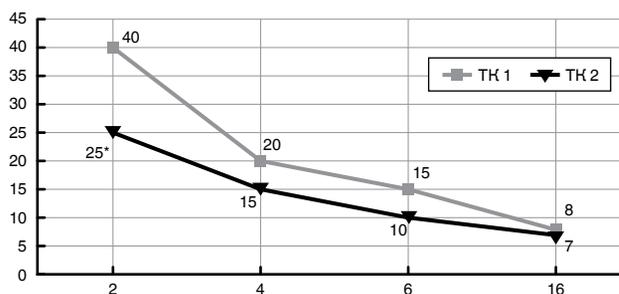


Рис. Темп послеоперационной кровопотери

* $p < 0,05$ по сравнению с группой ТК1

Fig. Rate of post-operative blood loss,

* $p < 0,05$ compared to TA1 group

ляться следствием приобретенных нарушений в системе гемостаза (при исключении хирургической причины). Полученные данные показали, что по частоте кровопотерь объемом свыше 500 мл исследуемые группы достоверно не отличались: группа ТК1 – 7,5%, группа ТК2 – 8%.

К критериям эффективности гемостатического эффекта исследуемых препаратов или методик обычно относят частоту применения донорских элементов крови в сравниваемых группах (табл. 4). В послеоперационном периоде частота использования эритроцитарной взвеси (трансфузию проводили при уровне гемоглобина < 90 г/л и гематокрите < 30%) была незначительно меньше в группе с комбинацией системного и местного применения ТК (ТК2) по сравнению с группой ТК1. Но по объему перелитой эритроцитарной взвеси группы достоверно различались. Так, в группе ТК1 было перелито из расчета на всех больных 1 160 мл, а в группе ТК2 – 660 мл, плазмы – 2 380 и 1 155 мл соответственно.

Таблица 4. Частота и объем использования эритроцитарной взвеси и плазмы в послеоперационном периоде

Table 4. Frequency and volume of use of erythrocyte suspension and plasma in the post-operative period

Группы	Общий объем эритроцитарной взвеси (мл)	Общий объем СЗП (мл)	Частота использования эритроцитарной взвеси	Частота использования СЗП
ТК1	1 160	2 380	9%	25%
ТК2	660*	1 155*	7%	10%*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с группой ТК1 ($p < 0,05$)

Провели анализ частоты и причин большой послеоперационной кровопотери (более 800 мл). В группе ТК1 таких пациентов было двое. У одного больного за 4,5 ч после поступления из операционной выделилось по дренажам 550 мл геморрагического отделяемого с гемоглобином 9,4 г/дл при уровне гемоглобина в русле 10,5 г/дл. После введения 600 мл СЗП, 10 мл дицинона темп поступления геморрагического отделяемого снизился и за последующие 19 ч составил 20–30 мл/ч. Суммарная кровопотеря за сутки – 850 мл.

У другого пациента из этой группы темп кровотечения по дренажам в первые 2 ч послеоперационного периода составлял 140–150 мл/ч при нормокоагуляции. Проведенная терапия, включавшая введение транексама по схеме 15 мг/кг однократно в суммарной дозе 1 350 мг, исходя из массы пациента, переливание 600 мл СЗП и 1 дозы эритроцитарной взвеси, позволила значительно снизить темп кровотечения до 50–60 мл/ч за следующие 4 ч. Общая кровопотеря за сутки составила 900 мл. Пациент переведен в профильное отделение через 19 ч.

Особого рассмотрения заслуживает случай кровотечения у пациентки в группе ТК2. У больной в ближайшие 5 ч после операции протезирования митрального и трикуспидального клапанов сердца суммарная кровопотеря по дренажам составляла 180 мл. Не отмечалось также нарушений в показателях свертывающей системы крови, не было выраженного снижения уровня гемоглобина в русле, уровень которого составлял 10,2–9,0 г/дл. Однако на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в плановом порядке через 8 ч в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отмечено субтотальное затемнение левого легкого, что могло свидетельствовать о развитии левостороннего гемоторакса, в связи с чем пациентке произведена повторная операция – видеоторакоскопическое удаление свернувшегося гемоторакса, санация левой плевральной полости. Общая кровопотеря составила 1 800 мл. Послеоперационный период в дальнейшем протекал без осложнений, на 3-и сут больная переведена из ОРИТ в профильное отделение и на 15-е сут выписана из стационара.

Следует особо подчеркнуть, что у всех троих пациентов отмечалась нормокоагуляция по результатам показателей свертывающей системы крови, что с большой вероятностью указывало на наличие хирургической причины кровотечения.

Таким образом, достоверных различий между группами в частоте возникновения послеоперационных кровотечений не отмечено.

Обсуждение результатов

Коагулопатии с активацией системы фибринолиза при операциях на сердце с использованием ИК встречаются почти у 30% больных, что может приводить к повышенной кровоточивости в постперфузионном периоде и развитию в дальнейшем различных осложнений послеоперационного периода [2, 9, 10]. Считается, что основными причинами нехирургического кровотечения при таких вмешательствах являются нарушения в системе гемостаза в результате контакта крови с контуром аппарата ИК. Это и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза (34%), и нарушения плазменного звена гемостаза (21%), и активация фибринолиза (29%), сочетанные нарушения свертывающей системы крови (10%). На долю рикошетного эффекта гепарина и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, как причин повышенной кровоточивости, приходится 3 и 1% наблюдений.

Как следует из вышеизложенных причин коагулопатических нарушений, существенной причиной повышенной кровоточивости тканей является активация фибринолиза (29%), предрасполагающая к увеличению темпа кровопотери. Вот почему вопросы выбора оптимального антифибринолитика, обладающего хорошей эффективностью и в то же время наибольшей безопасностью, использование наилучших схем его введения остаются, безусловно, актуальными [4, 6, 19, 22].

Исключение в настоящее время из кардиохирургической практики антифибринолитика апротинина в связи с его значительными побочными действиями (увеличение летальности, частоты развития аллергических реакций и почечной недостаточности) привело к тому, что на рынке подобных антифибринолитических средств, используемых в кардиохирургии, остаются лишь три препарата – аминокaproновая кислота (АКК), ТК и «Амбен» [11, 18, 21].

Если схемы введения АКК в настоящее время достаточно отработаны и безопасность ее применения подтверждена большим числом рандомизированных исследований [5, 8], то в современной литературе продолжают предлагаться различные схемы и дозы введения ТК, обсуждается достоверность полученных результатов ее влияния на снижение послеоперационной кровопотери и объемов гемотрансфузии у хирургических больных [9, 13, 25]. Применяют ТК в дозах от 10 до 100 и даже 150 мг/кг. Используют различные схемы введения: 1) только болюсно в начале кардиохирургической операции, 2) только в период ИК, 3) используют инфузию препарата в течение всего оперативного вмешательства.

Ряд авторов считают, что кровосберегающий эффект ТК не зависит от дозы препарата. Так, при сравнении эффективности двух доз ТК у больных с АКШ G. Armellini et al. (2004) выявили, что низкая (5 мг/кг) и высокая дозы (25 мг/кг) препарата в виде пролонгированной инфузии оказывали одинаковое влияние на величину кровопотери и потребность в гемотрансфузиях [4]. Такую же точку зрения подтверждает и работа K. Vacharaksa et al. [24]. Авторы вводили ТК по следующей схеме: после вводной анестезии и перед кожным разрезом всем больным внутривенно инфузирова­ли ТК из расчета 15 мг/кг массы тела. Одной группе больных повторное введение препарата в аналогичной дозе проводили после окончания ИК, другая группа в этот же период получала плацебо. Использование ТК снижало объемы отделяемого по дренажам и переливаемых компонентов крови независимо от одно- или двукратного введения препарата. Но все-таки наиболее распространенной является следующая схема: начальная доза ТК 10–20 мг/кг массы тела в виде 4 болюсных или пролонгированной инфузий.

В практике мы применяли сочетание нагрузочной дозы ТК (20-минутный болюс – 15 мг/кг) с инфузией (1 мг/кг) во время операции и введением (500 мг) в первичный объем заполнения аппарата ИК.

Одним из не столь распространенных способов использования ТК является местное ее применение в полость перикарда, что, по сообщению некоторых авторов [6], снижает риск возникновения побочных реакций (аллергия, почечная недостаточность) по сравнению с внутривенным введением. Другие исследователи не рекомендуют такую схему введения ТК, считая, что только местного антифибринолитического действия недостаточно [17].

В данной работе исследовали, в какой степени кровосберегающий эффект системного применения ТК усиливается ее местным использованием. Применили новую, комбинированную схему введения ТК (внутривенно и местно в виде орошения операционного поля) и выявили, что при данном способе использования ТК общая кровопотеря в послеоперационном периоде, объемы гемотрансфузий и СЗП были достоверно ниже, чем в группе больных только с системным применением. Аналогичные результаты были получены D. Baric et al. (2007), A. Abrishamei et al. (2009), V. A. Ferraris et al. (2011), в работах которых показано, что местное применение ТК снижает послеоперационную кровопотерю в течение 24 ч по дренажам в среднем на 250 мл (по сравнению с контрольной группой) [3, 6, 12].

Усиление гемостатического эффекта за счет местного применения ТК, на наш взгляд, очень важный результат, так как это, с одной стороны, показывает наличие и значение местного фибринолиза в повышенной кровоточивости тканей, а с другой – полезность методики локального использования препарата.

Известно, что фибринолиз – важнейший антитромботический механизм поддержания крови в жидком состоянии вне зоны кровотечения. Но при избыточной активации плазмина может развиться патологическое состояние – гиперфибринолиз. Причем это состояние возникает как вне зоны кровотечения, так и непосредственно в ране (местный гиперфибринолиз). Чем больше операционная рана, тем больше поступает в кровоток активаторов пламиногена из поврежденных тканей и эндотелия поврежденных сосудов и тем выше может быть активность фибринолиза (в том числе и местного). В этой связи профилактика и лечение гиперфибринолиза (и системного и местного) являются важнейшей задачей при борьбе с повышенной кровоточивостью тканей [15].

Рассуждая о значении дополнительного местного применения ТК, хочется отметить, что у пациентов группы ТК2 не было таких клинических ситуаций, когда после окончания наложения кожных швов члены операционной бригады раздумывали бы о том, переводить больного в ОРИТ или про­извести рестернотомию из-за того, что скорость поступления крови по дренажам не исключала наличия кровотечения. А вот в группе ТК1 таких случаев было два. Причем у этих пациентов после введения транексама через дренажи (и стерильный, и перикардальный) темп кровопотери снизился, и после наблюдения в течение 20–30 мин они были переведены в ОРИТ. В дальнейшем их послеоперационный период в отношении системы гемостаза протекал без особенностей.

Выводы

1. Кровосберегающий эффект системного применения ТК усиливается местным использованием

препарата при введении его в полость перикарда и за грудину.

2. Методика системного и местного применения ТК уменьшает объем периоперационной кровопотери в 1,5 раза и в 2,5 раза снижает потребность в

использовании донорских элементов крови в послеоперационном периоде.

3. Уменьшение периоперационной кровопотери вследствие местного применения ТК свидетельствует о наличии локального гиперфибринолиза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов Ю. А., Чарная М. А., Деметьева И. И. Система фибринолиза при операциях с искусственным кровообращением // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2005. – № 2. – С. 53–57.
2. Яворовский А. Г., Зюльева Л. П., Чарная М. А., Морозов Ю. А., Толстова И. А., Гладышева В. Г., Бунятян А. А. Эффективность и безопасность транексамовой и аминокапроновой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 5. – С. 10–15.
3. Abrishamei A. et al. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery – a systemic review and meta-analysis // *Can. J. Anesth.* – 2009. – № 56. – P. 202–212.
4. Armellin G., Vinciguerra A., Bonato R., Pittarello D., Giron G. P. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose // *Minerva Anestesiologica*. – 2004. – 70, № 3. – P. 97–107.
5. Aron K. V., Emery R. W. Decreased postoperative drainage with addition of epsilon-aminocaproic acid before cardiopulmonary bypass // *Ann. Thoracic Surgery*. – 1994. – Vol. 57, № 5. – P. 1108–1112.
6. Baric D., Biocina B., Unic D., Sutlic Z., Rudez I., Vrca V. B. Topical use of antifibrinolytic agents reduce postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 31, № 3. – P. 666–671.
7. Boyle E. M., Verrier E. D., Spiess B. D. The procoagulant response to injury // *Ann. Thoracic Surgery*. – 1997. – № 64. – P. 16–23.
8. Brown J. R., Brikmeyer N. J. O., O'Connor G. T. Metaanalysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery // *Circulation*. – 2007. – № 115. – P. 2801–2813.
9. Casati V. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Ann. Thoracic Surgery*. – 2001. – Vol. 72, № 2. – P. 470–475.
10. Casati V. Tranexamic acid and administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 8–14.
11. Ferqusson D. A., Hebert P. C., Mazer C. D., Eremes S., MacAdams C., Murkin J. M. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 22. – P. 2319–2331.
12. Ferraris V. A., Brown J. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines // *Ann. Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 91, № 13. – P. 944–982.
13. Henry D. A., Moxey A. J., Carless P. A. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249650/#ft>
14. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2008. – Vol. 90-B, № 9. – P. 1128–1136.
15. Levrat A., Gros A., Rugery L. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients // *Brit. J. Anaesthesiology*. – 2008. – 100. – P. 289–295.
16. Maineri P., Covaia G., Realini M., Caccia G., Ucussich E., Luraschi M., Crosta A., Foresti B., Chiaranda M. Postoperative bleeding after coronary revascularization. Comparison between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid // *Minerva Cardiol.* – 2000. – Vol. 48, № 6. – P. 155–160.
17. Menkis A. H., Martin J., Cheng D. C. Drug. Devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery // *Innervations (Phila)*. – 2012. – Vol. 7, № 34. – P. 229–241.
18. Miashita T., Kamibayashi T., Ohnishi Y. Preservation of collagen-induced whole blood platelet aggregation by tranexamic acid therapy in primary cardiac valve surgery // *Perfusion*. – 2000. – Vol. 15, № 36. – P. 507–513.

REFERENCES

1. Morozov Yu. A., Charnaya M. A., Dementieva I. I. Fibrinolysis system in surgeries with cardiopulmonary bypass. *Problemy Gematologii i Perelivaniya Krovi*, 2005, no. 2, pp. 53–57. (In Russ.)
2. Yavorovskiy A. G., Zyulyeva L. P., Charnaya M. A., Morozov Yu. A., Tolstova I. A., Gladysheva V. G., Bunyatyan A. A. Efficiency and safety of using tranexamic and aminocaproic acids in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesteziologya i Reanimatologiya*, 2009, no. 5, pp. 10–15. (In Russ.)
3. Abrishamei A. et al. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery – a systemic review and meta-analysis. *Can. J. Anesth.*, 2009, no. 56, pp. 202–212.
4. Armellin G., Vinciguerra A., Bonato R., Pittarello D., Giron G. P. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose. *Minerva Anestesiologica*, 2004, 70, no. 3, pp. 97–107.
5. Aron K. V., Emery R. W. Decreased postoperative drainage with addition of epsilon-aminocaproic acid before cardiopulmonary bypass. *Ann. Thoracic Surgery*, 1994, vol. 57, no. 5, pp. 1108–1112.
6. Baric D., Biocina B., Unic D., Sutlic Z., Rudez I., Vrca V. B. Topical use of antifibrinolytic agents reduce postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2007, vol. 31, no. 3, pp. 666–671.
7. Boyle E. M., Verrier E. D., Spiess B. D. The procoagulant response to injury. *Ann. Thoracic Surgery*, 1997, no. 64, pp. 16–23.
8. Brown J. R., Brikmeyer N. J. O., O'Connor G. T. Metaanalysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*, 2007, no. 115, pp. 2801–2813.
9. Casati V. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Thoracic Surgery*, 2001, vol. 72, no. 2, pp. 470–475.
10. Casati V. Tranexamic acid and administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*, 2001, vol. 94, no. 1, pp. 8–14.
11. Ferqusson D. A., Hebert P. C., Mazer C. D., Eremes S., MacAdams C., Murkin J. M. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 358, no. 22, pp. 2319–2331.
12. Ferraris V. A., Brown J. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann. Thorac Surg.*, 2011, vol. 91, no. 13, pp. 944–982.
13. Henry D. A., Moxey A. J., Carless P. A. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249650/#ft>
14. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2008, vol. 90-B, no. 9, pp. 1128–1136.
15. Levrat A., Gros A., Rugery L. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Brit. J. Anaesthesiology*, 2008, 100, pp. 289–295.
16. Maineri P., Covaia G., Realini M., Caccia G., Ucussich E., Luraschi M., Crosta A., Foresti B., Chiaranda M. Postoperative bleeding after coronary revascularization. Comparison between tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid. *Minerva Cardiol.*, 2000, vol. 48, no. 6, pp. 155–160.
17. Menkis A. H., Martin J., Cheng D. C. Drug. Devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery. *Innervations (Phila)*, 2012, vol. 7, no. 34, pp. 229–241.
18. Miashita T., Kamibayashi T., Ohnishi Y. Preservation of collagen-induced whole blood platelet aggregation by tranexamic acid therapy in primary cardiac valve surgery. *Perfusion*, 2000, vol. 15, no. 36, pp. 507–513.

19. Ozier Y. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient // *Can. J. Anesth.* – 2006. – Vol. 53, № 6. – P. 21–29.
20. Ranuccio M. et al. The procoagulant response to injury // *Ann. Thoracic Surgery.* – 2013. – Vol. 96, № 2. – P. 478–485.
21. Sandeep C. Dosage of epsilon-aminocaproic acid to reduce postoperative blood loss // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2000. – № 8. – P. 15–18.
22. Sander M., Spies C. D., Martiny V. Mortality associated with administration of high dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 148.
23. Spiess B. D. The contribution of fibrinolysis to bypass bleeding // *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia.* – 1991. – № 5. – P. 13–17.
24. Vacharaksa K., Prakanrattana U., Suksompong S., Chumparthong S. Tranexamic acid as a means of reducing the need for blood and blood component therapy in children undergoing open heart surgery for congenital cyanotic heart disease // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2002. – Vol. 85 (Suppl. 3). – P. 904–909.
25. Wong B. I. Syntetic antifibrinolytics anl aprotinin for cardiac surgery. – Philadelphia: Hanley & Belfus Inc., 2002. – 261. – 278 p.
19. Ozier Y. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can. J. Anesth.*, 2006, vol. 53, no. 6, pp. 21-29.
20. Ranuccio M. et al. The procoagulant response to injury. *Ann. Thoracic Surgery*, 2013, vol. 96, no. 2, pp. 478-485.
21. Sandeep C. Dosage of epsilon-aminocaproic acid to reduce postoperative blood loss. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, 2000, no. 8, pp. 15-18.
22. Sander M., Spies C.D., Martiny V. Mortality associated with administration of high dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 148.
23. Spiess B.D. The contribution of fibrinolysis to bypass bleeding. *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia*, 1991, no. 5, pp. 13-17.
24. Vacharaksa K., Prakanrattana U., Suksompong S., Chumparthong S. Tranexamic acid as a means of reducing the need for blood and blood component therapy in children undergoing open heart surgery for congenital cyanotic heart disease. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2002, vol. 85, suppl. 3, pp. 904-909.
25. Wong B.I. Syntetic antifibrinolytics anl aprotinin for cardiac surgery. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc., 2002, 261, 278 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Колбинцев Сергей Игоревич

врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант.
E-mail: Kolbintzev.sergei@yandex.ru

Яворовский Андрей Георгиевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: yavor@bk.ru

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2.

Зюльева Татьяна Петровна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zyulyaeva@mail.ru

Дымова Ольга Викторовна

кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией
клинической биохимии.
E-mail: dimovaolga@gmail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Sergey I. Kolbintsev

Anesthesiologist and Emergency Physician, Post Graduate Student.
E-mail: Kolbintzev.sergei@yandex.ru

Andrey G. Yavorovskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: yavor@bk.ru

B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center,
2, Abrikosovsky Lane, GSP-1, Moscow, 119991

Tatiana P. Zyulyaeva

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: zyulyaeva@mail.ru

Olga V. Dumova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Clinical Biochemical Laboratory.
E-mail: dimovaolga@gmail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-18-22

ТРЕНИНГ В ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Д. В. САДЧИКОВ

ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, Россия

По-прежнему многие исследователи при обсуждении проблемы познания предмета обучения с легкостью подменяют следующие понятия, отождествляя их содержание: симуляционное обучение, симуляционный тренинг, симуляционная клиника. При этом настаивают на легкости достижения познавательных навыков во врачевании, отдавая приоритет мануальным навыкам. Ни один тренажер, ни одна симуляционная технология не может воссоздать реальную ситуацию, в том числе и в отношениях между учеником и учителем. Обучение – неразрывная совокупность перцепций, мышления и эффекта. Именно отход от реальности в научно-образовательном процессе и создает условия для пополнения образования научной информацией сомнительной достоверности. Упрощение проблемы с приоритетом маргинальных элементов обучения неизбежно приведет к неэффективным решениям, особенно там, где требуется врачевание высокого качества, и медицинский тренинг вряд ли решит проблему дефицита врачебных кадров высокотехнологической медицинской помощи.

Ключевые слова: высшее медицинское образование, симуляционные технологии в обучении, мануальный тренинг

Для цитирования: Садчиков Д. В. Тренинг в высшем медицинском образовании // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 18-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-18-22

TRAINING SESSIONS IN THE HIGHER MEDICAL EDUCATION

D. V. SADCHIKOV

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

When discussing the issue of learning the subject matter of training many researchers still easily replace the following notions and equate their meaning: simulation training, simulation training session and simulation clinic. And they insist that it is easy to develop cognitive skills in doctoring putting special emphasis on manual skills. No simulator or simulation technology can construct the real life situation including relations between the trainer and trainee. Training is an integrated complex of perceptions, thinking and effects. And it is the shift from reality during training that promotes incorporation of doubtful research information into education. Simplification of the problems with priorities given to marginal elements of training results in ineffective decisions especially when high quality treatment is required and medical training sessions cannot solve the problem of lacking medical personnel to provide high-tech medical care.

Key words: higher medical education, simulation training technologies, manual training

For citations: Sadchikov D. V. Training sessions in the higher medical education. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 18-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-18-22

*Скажи мне – и я забуду,
покажи мне – и я не запомню,
вовлеки меня – и я пойму.
Китайская пословица*

Многофакторная проблема повышения качества подготовки врачей, работающих в чрезвычайной ситуации, не имеет однозначного, одномоментного решения. Опыт оказания медицинской помощи при массовом поступлении пострадавших указывает на огромное значение обученности медицинского персонала любого профиля навыкам первой медицинской помощи в форме само- и взаимопомощи на догоспитальном этапе. Весь персонал служб в чрезвычайной ситуации обязан владеть навыками скорой медицинской и реанимационной помощи в базовом варианте. Кроме того, владение населением навыками первой помощи является проявлением культуры и единства общества и одним из главных механизмов выживания населения в любой чрезвычайной ситуации [3, 5, 10].

Поточная страховая медицина все больше затрудняет обучение студентов на клинических базах, особенно в вузах, которые не имеют своих клиник. Нарастают юридические (правовые) проблемы в отношениях не только больного и врача, но и больного и обучающегося. Все чаще в клини-

ках осуществляется приоритет прав больного, что затрудняет обучение, особенно врачей, имеющих дело с критической ситуацией. Поэтому создание центров медицинского тренинга может стать национальной программой повышения безопасности государства и готовности населения к гуманитарным катастрофам [4]. Однако там, где требуется врачевание высокого качества, медицинский тренинг вряд ли решит проблему дефицита врачебных кадров для высокотехнологической медицинской помощи.

Симуляционный центр (организуются с 2011 г. согласно приказу Минздравсоцразвития России от 25 июля 2011 г. № 808н) – это не только сложные и дорогостоящие тренажеры III и IV поколения, но и подготовка провайдера, и дорогостоящее обслуживание, и обеспечение расходными материалами. В целом требуются большие финансово-экономические затраты, что в настоящих условиях финансирования регионарного здравоохранения трудно решаемо. Кроме того, система здравоохранения опять попадает в зависимость от западноевропейских поставщиков и производителей тренажеров с целым рядом других трудностей. Поэтому организация симуляционного центра требует системных взаимосвязанных решений с первоначальной формулировкой системообразующего фактора как первоначальная основа функциональной системы.

Стремление к инновации в научно-образовательной деятельности тогда оправдано и эффективно, когда действительно будут новые философско-антропологические и научно-педагогические основания. Упрощение проблемы до приоритета базовых элементов познания и практических навыков должно учитывать особенности обучающихся и этапы применения медицинской помощи. Необходимость подготовки специалистов современного уровня резко обострила вопросы преподавания в вузах, особенно медицинского профиля [6, 9]. Однако проблема формируется неполно, без учета методологии тренинга, где педагогическая ситуация виртуальная. Мотив создания симуляционных центров рассматривается только с позиций социального заказа, не учитываются особенности подготовки педагога, виртуальный характер ситуации и философско-этические особенности предмета обучения. Кроме того, игнорируется и собственно обучающий, т. е. преподаватель. Нужна система решений, где преподаватель (провайдер) и стандарт специалиста должны иметь ведущее системообразующее значение. Кроме того, современные тренажеры III и IV поколений стоят больших денег, так же как и их обслуживание. Следует учесть и увеличение числа студентов и врачей в группах, что приводит к неизбежному преждевременному износу тренажеров и нехватке времени практического занятия. Заменить тренажеры будет весьма сложно в сегодняшних социально-экономических условиях.

В системе подготовки кадров для непрерывного медицинского образования (НМО) настало время обратить внимание на условия подготовки педагогов высшей школы, где по-прежнему допуском для преподавания является диплом ученой степени разного достоинства, далекой от программ обучения и стандарта специалиста. Нарастающий объем предметной информации, активное внедрение стандарта специалиста и лечебно-диагностического стандарта все больше разобщают целостность врачевания, тогда как последнее больше требует обобщения практической направленности. Последние научно-практические достижения должны быть сосредоточены в вариативной части учебного материала, который может быть включен в различные формы обучения.

Профессиональный стандарт специалиста медицинского профиля включает познавательные, мануальные навыки и их сочетание. Соотношение определяется спецификой медицинской профессиональной деятельности. Профессиональный стандарт врача скорой медицинской помощи, а также анестезиолога-реаниматолога характеризуется поливалентными знаниями, выраженной сложностью и интенсивностью не только в принятии, но и в исполнении принятых решений. Кроме того, критическое состояние больного практически исключает возможность повторения мануального навыка в случае первоначальной ошибки. Например, в процессе реанимации требуется соблюдение прав больного. Скоротечность реанимационной ситуа-

ции диктует обучающему и обучаемому исполнение лечебно-диагностических действий в режиме автоматизма. Указанные особенности обучения усиливаются при чрезвычайной ситуации, что повышает психоэмоциональное напряжение во время лечебно-диагностического процесса на всех этапах реанимации и интенсивной терапии. Выход из описанной ситуации известен – интенсификация формирования навыка путем тренинга обучающихся. Тренинг, в общем смысле, – это обучение в интерактивной форме до уровня навыка. В отличие от других форм обучения и передачи опыта (лекции, семинары и другие), тренинг обладает специфическими чертами, такими как:

- *активное обучение* – по мнению исследователя В. Н. Крушликова (2013), представляет собой такую организацию и ведение образовательного процесса, который направлен на всемерную активизацию учебно-познавательной деятельности обучающихся посредством широкого использования как дидактических, так и организационно-управленческих средств, а также методов активизации;

- *интерактивное обучение* – подразумевает вполне конкретные и прогнозируемые цели. Главная цель состоит в создании педагогических условий обучения в вузе, при которых студент сможет стать уверенным в интеллектуальной состоятельности, что делает продуктивным сам процесс обучения. Другими словами, интерактивное обучение – это, прежде всего, диалоговое обучение, в ходе которого осуществляется взаимодействие между студентом и преподавателем, а также между самими обучающимися;

- *моделирование* основной деятельности обучающихся. В любом тренинге невозможно полностью воспроизвести реальность, которой посвящен данный тренинг, но смоделировать отдельные базовые, мануальные и познавательные действия можно;

- *ориентировка на изменение поведения* (в широком смысле это и элементарные операции, и последовательность действий (алгоритмы), и сценарии (наборы алгоритмов для разных задач и ситуаций), и мотивация поведения, и т. д.).

В тренинговых смоделированных ситуациях обучающийся может испытать новые, нехарактерные для действительной реальности навыки и способы поведения без рисков и издержек, с которыми он впервые бы столкнулся в профессиональной деятельности. Однако виртуальная обучающая модель должна максимально приблизиться к реальности и действительности.

В настоящее время общепризнанной классификации тренингов не существует. Деление можно проводить по различным основаниям. Можно предложить классифицировать тренинги по существу и направленности действия. В этом случае тренинг может быть познавательным, мануальным и сочетанным [7]. Последний наиболее соответствует врачеванию, особенно в скоромощной или анестезиолого-реанимационной ситуации, а также на догоспитальном этапе, где участвуют парамедики.

Кроме того, в миниинвазивной хирургической практике, где преобладает мануальный навык, тренинг будет наиболее эффективным в достижении навыка.

Познавательный тренинг представляет собой изменение в сознании личности, в первую очередь мышления. Основное внимание уделяется осознанию способов, которыми преподаватель изменяет стереотипный способ поведения обучающегося и создает творческое поле своей действительности. Учебное углубление патогенетического состояния больного до субмолекулярного уровня не имеет перспективности для практического понимания. Достаточно сущности типовых патологических процессов (например, нарушений механизмов газообмена и др.) и их взаимозависимости как в форме взаимоотношения, так и взаимооблегчения, т. е. приспособления и адаптации. Научить будущего врача видеть приспособительные механизмы в сложном функционально-биохимическом переплетении в состоянии тяжелого больного на основе функционального системного подхода – главная задача спецификации обучения анестезиолога-реаниматолога и врача скорой медицинской помощи.

Мануальный тренинг – развитие хирургических действий до практического навыка, что сокращает время успешного выполнения технических задач и повышает эффективность интенсивной терапии и реанимации. Цель реанимационного мануального тренинга – получение навыка сердечно-легочной реанимации и приобретение опыта применения современного аппаратно-инструментального оснащения, особенно на догоспитальном этапе в чрезвычайной ситуации. Однако мануальный навык не может быть достигнут без познавательных основ. Именно в деятельности человека, где значительный объем знаний и практических навыков связан с гуманитарными причинами, неизученными и вероятностными медико-биологическими процессами танатогенеза, эффективный конечный результат трудно достигнуть. Мануальный навык или навык в целом может быть достигнут только в целостном контексте знаний действительной ситуации. Игнорирование подобного целостного подхода приведет к неизбежному упрощению и виртуальности врачевания, что не соответствует сути больного человека и конечной цели тренинга.

Сочетанный тренинг направлен как на изменение в сфере познания, так и на формирование мануального навыка. Как правило, сочетанный тренинг направлен на развитие знаний и практического навыка до уровня личностно-профессиональной аккредитации и творческой деятельности.

Поиск меры в соотношении познавательных и мануальных навыков – главная задача в повышении эффективности учебного процесса, особенно при подготовке врачебных кадров для критической ситуации. Мера должна быть не только в достижении должной хронометрии навыков и форм учебного процесса, но и в сущности конкретного содержания последнего.

В медико-биологических вероятностных системах, с трудом поддающихся описанию, здравомыслие должно проследиваться не столько в достижении абсолютных знаний и ряда действий, сколько в их взаимосвязи [1]. Обучать приходится тому, что сам с большим трудом понимаешь, что, собственно, и составляет взглянуть на предмет по-новому. Однако, знакомясь с функциональным системным подходом в медицине и во врачевании, становится очевидной необходимость достижения интеграции в нарастающем объеме информации, что возможно только на основе системного подхода [2]. Последний активно применяется в научных исследованиях при различных формах моделирования процессов и объектов, особенно в детерминированных технических системах, в частности авиакосмической деятельности. Однако в вероятностных системах с высоким гуманитарным уровнем, а именно в высшем медицинском образовании, т. е. там, где творческая деятельность сочетается с практическим навыком, по-прежнему существует чрезмерное анатомирование предмета обучения и методология познания задерживается. Психоэмоциональная мотивация взаимодействия преподавателя и студента имеет место только в рассуждениях о способах повышения качества медицинского образования. Кроме того, развитие университетского медицинского образования предполагает познание универсалий медицины, а не увеличение объема современной информации в тематическом учебном плане, что без интеграции на основе функциональных систем труднодостижимо и малоэффективно по результату. Нужна интенсификация обучения как этапа в НМО на основе реального системного подхода.

Одной из особенностей медико-биологических систем является вероятность в получении конечного положительного результата, в отличие от технических, авиакосмических систем, где деятельность персонала практически отрабатывается до навыка. Видимая аналогия при сравнении ситуаций есть, но не по существу. Видимость сходства симуляционно-дистанционных технологий с реальным и действительным в современном обучении все больше устраивает посредников в отношениях учителя и ученика, все больше уводит отношения последних в тень предмета и явлений и отстраняет образование от реальности и действительности. Ждать повышения усвоения учебного материала и качества подготовки кадров в подобной ситуации, а тем более при нарастании информационного шума без учета философско-антропологических особенностей современности не приходится.

Симуляционное обучение не имеет объективных философско-антропологических обоснований для повышения эффективности подготовки высокоспециализированных кадров, особенно по специальностям, где мануальные навыки явно уступают место познавательным навыкам и правилам мышления (например, в анестезиологии и реаниматологии и нейробиологии). Современные философские позиции подчеркивают метафизичность логических оснований в познании сущности реальных предметов

и явлений. Человек как бы находится в тени понятий, имеющих гуманитарную природу. Поэтому симуляционные технологии без должных базовых знаний только усилят существующие проблемы высшей школы, особенно в преподавании медико-биологических систем на первых курсах медицинских университетов, так как обучающийся будет взаимодействовать не с реальностью, а с ее тенью – тренажером, который не рождает нативных ощущений, способных создать образ, представление и воображение о реальных объектах. Обучение на выпускающих курсах и в ординатуре должно носить тренинговый характер, когда обучающиеся работают под контролем преподавателей и старших врачей, отрабатывая навыки, которые они должны будут воспроизводить самостоятельно после окончания вуза [8].

Качество ощущений не всегда соответствует качеству отражения реальности в сознании. Кроме того, механизм трансформации ощущений в образное представление остается сокрытым от понимания. Тренажеры и мануальный тренинг любого уровня в первую очередь вызывают зрительные ощущения

(ощущение ленивого ума), особенность которых связана с низкой смысловой нагрузкой. Симуляционное обучение отрывает от реального предмета обучения и замыкает познание в виртуальных технических аналогах реальных объектов. Возникает и закрепляется симуляционное, дистанционное, виртуальное и стандартное образование, способное создать неуверенность в познании больного человека. Такой специалист будет вынужден создавать новый навык, переучиваться, оказавшись в реальной и действительной ситуации.

Таким образом, симуляционные центры должны занять определенное место в НМО. Функции симуляционных центров могут быть сосредоточены в следующих направлениях: контроль и обучение. В первом варианте – на вузовском этапе в клинических дисциплинах, где подчеркиваются мануальные навыки. На втором этапе – в специальностях, где мануальные навыки имеют существенное значение, особенно в хирургических специальностях, а также при первичной специализации и переподготовке врачей различного профиля.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Избранные труды. Философские аспекты теории функциональной системы. – М.: Наука, 1978. – 400 с.
2. Ардаматский Н. А. Врачевание и его методология. Учебно-методическое руководство. – Саратов: СГМУ, 1996. – 100 с.
3. Зильбер А. П. Этюды критической медицины. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.
4. Письмо Минздравсоцразвития РФ № 16-2/10/2-3902 от 18.04.2012 г. «О порядке организации и проведения практической подготовки по основным образовательным программам среднего, высшего и послевузовского медицинского или фармацевтического образования и дополнительным профессиональным образовательным программам». <http://7law.info/zakonodatelstvo/legal7p/r577.htm>
5. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 15.01.2007 г. № 30 «Об утверждении порядка допуска студентов высших и средних медицинских учебных заведений к участию в оказании медицинской помощи гражданам». – М., Российская газета, № 4297 от 16.02.2007 г.
6. Приказы Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 г. № 1475 и № 1476н «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования». – М., Российская газета, № 5672 от 30.12.2011 г.
7. Садчиков Д. В., Кулигин А. В. Проблемы единой системы подготовки специалиста // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – Т. 9, № 5. – С. 56–67.
8. Скворцова В. И. Интервью о модернизации в системе медицинского образования и кадрового обеспечения. – М., Медицинская газета, № 1 от 13.01.2010 г.
9. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования по направлению подготовки 31.05.01 г. Лечебное дело (уровень специалитета), № 95 от 9.02.2016 г.
10. Bohm K., Rosenqvist M., Herlitz J. et al. Survival is similar after standard treatment and chest compression only in out-of hospital bystander cardiopulmonary resuscitation // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 2908–2912.

REFERENCES

1. Anokhin P.K. *Izbrannye trudy. Filosofskie aspekty teorii funktsionalnoy sistemy*. [Selected works. Philosophical aspects of the functional system theory]. Moscow, Nauka Publ., 1978, 400 p.
2. Ardamatkiy N.A. *Vrachevanie i ego metodologiya. Uchebno-metodicheskoe rukovodstvo*. [Doctoring and its methods. Training and methodical guidelines]. Saratov, SGMU Publ., 1996, 100 p.
3. Zilber A.P. *Etyudy kriticheskoy meditsiny*. [Sketches of emergency medicine]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2006, 568 p.
4. Letter no. 16-2/10/2-3902 as of 18.04.2012 by the Russian Ministry of Health and Social Development On the Order of Organization and and Running Practical Training in Main Educational Programs for Vocational, Higher and Post Graduate Medical and Pharmaceutical Training and Additional Professional Educational Programs. (In Russ.) <http://7law.info/zakonodatelstvo/legal7p/r577.htm>
5. Edict no. 30 as of 15.01.2007 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Approval of the Procedure for Permitting Students of Higher and Vocational Training Units to Provide Medical Help. Moscow, Published in *Rossiyskaya Gazeta* no. 4297 as of 16.02.2007. (In Russ.)
6. Edict no. 1475 and 1476n as of 05.12.2011 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Approval of Federal State Requirements to the Structure of Main Professional Educational Program of Post-Graduate Professional Training. Moscow, Published in *Rossiyskaya Gazeta* no. 5672 as of 30.12.2011. (In Russ.)
7. Sadchikov D.V., Kuligin A.V. Problems of the unified system of specialized training. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2012, vol. 9, no. 5, pp. 56-67. (In Russ.)
8. Skvortsova V.I. Interview about the upgrade of the system of medical education and personnel provision. Moscow, *Meditsinskaya Gazeta*, no. 1, 13.01.2010.
9. Federal State Educational Standard no. 95 as of 09.02.2016 for Higher Professional Training in General Medicine as of 31.05.2001. (In Russ.)
10. Bohm K., Rosenqvist M., Herlitz J. et al. Survival is similar after standard treatment and chest compression only in out-of hospital bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*, 2007, vol. 116. pp. 2908-2912.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Садчиков Дмитрий Владимирович

*ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой скорой неотложной
и анестезиолого-реанимационной помощи.
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.
Тел.: 8 (8452) 56-93-62.
E-mail: sadchikov1@yandex.ru*

FOR CORRESPONDENCE:

Dmitry V. Sadchikov

*Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
Saratov, Russia
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Intensive and
Anaesthesiologic Care Department.
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012
Phone: +7 (8452) 56-93-62.
E-mail: sadchikov1@yandex.ru*

Комментарий к статье «ТРЕНИНГ В ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ»

К. Г. ШАПОВАЛОВ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита, Россия

Comments on the article titled TRAINING SESSIONS IN THE HIGHER MEDICAL EDUCATION

K. G. SHAPOVALOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

В статье «Тренинг в высшем медицинском образовании» обсуждаются роль и место симуляционных и тренинговых технологий в современной системе подготовки медицинских кадров, их возможности и ограничения. Автором неоднократно подчеркивается противоречивость взглядов преподавателей на эффективность данных методик.

Последний виток преобразований в системе здравоохранения и подготовки медицинских специалистов в России, базовые принципы которых отражены в Федеральных законах № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и № 273 «Об образовании в Российской Федерации», по сути предъявил новые требования к медработнику и процессу его обучения [8]. Изменения медицинской этики, расширение прав пациента, в том числе в отношении выбора врача и методов лечения, реформирование финансовых потоков и системы оплаты труда нашли воплощение в существенных ограничениях обучения многим инвазивным технологиям «у постели больного» [2, 5].

Применение медицинских тренажеров и симуляторов позволяет без вреда для больного осваивать значительное количество инвазивных и рискованных медицинских манипуляций. Включение данного оборудования в обязательный перечень оснащения образовательных медицинских учреждений стало обыденностью [1, 5, 7].

Уже на ранних этапах процесса реформирования возникла дискуссия об ограничениях возможностей симуляционно-тренинговых технологий подготовки специалистов и их противопоставлении классическому медицинскому образованию. Как правило, сторонники традиционного образования – это преподаватели с большим стажем работы, и определенное сопротивление новациям ими может иметь субъективный компонент. Автор публикации справедливо отмечает нередкую неосведомленность профессорско-преподавательского состава о видах симуляторов, учебных пособий и тренажеров, а также необходимость их рубрикации и единой терминологии для успешной работы и обмена опытом.

Не вызывает сомнений, что как классические, так и современные технологии медицинского образова-

ния имеют свою нишу и при разумном применении адекватно дополняют друг друга. Неоспоримо мнение, что симуляционные технологии неспособны полностью заменить реальную клиническую ситуацию. Вместе с тем в практике врача анестезиолога-реаниматолога, врача скорой медицинской помощи и других специалистов «агрессивного» направления медицины многие критические инциденты встречаются относительно редко и для адекватной готовности к их купированию обязательны систематический тренинг в симулированных условиях [4–7].

В статье обсуждается влияние медицинского тренинга на решение проблемы кадрового дефицита в медицинских специальностях. Данная взаимосвязь представляется дискуссионной, так как на привлекательность профессии влияет целый комплекс гораздо более весомых мотиваций.

К сожалению, до настоящего времени в медицинских образовательных организациях не всегда имеется четкое представление о необходимой и достаточной степени оснащенности медицинскими тренажерами и симуляторами процесса подготовки специалистов разных подуровней. В результате для освоения простых «жестких» навыков нередко приобретается дорогостоящее оборудование IV–V поколения, нерационально расходуются материальные ресурсы. Необходимо признать, что внедрение симуляционно-тренинговых технологий в образовательный процесс зачастую происходило хаотично и определялось финансовыми возможностями государства и вуза. Формируемые в настоящее время паспорта станций объективного структурированного клинического экзамена призваны предъявить эталон уровня освоения и сложности навыков для различных подуровней подготовки специалистов, после чего образовательным организациям будет понятен необходимый минимальный перечень тренажеров и симуляторов. До настоящего времени остается неразрешенным вопрос о формировании станций объективного структурированного клинического экзамена для первичной специализированной аккредитации кадров высшей квалификации – уровня ординатуры (приказы Министерства здравоохра-

нения РФ № 127н от 25.02.2016 г. «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов» и № 334н от 02.06.2016 г. «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов»), в том числе и по специальности «Анестезиология-реаниматология», а это необходимо сделать в кратчайшие сроки.

Не вызывает никаких возражений тезис автора о необходимости специальной подготовки преподавателей для работы с медицинскими симуляторами, в процессе которой должны подробно рассматриваться аспекты как технического, так и психологического характера.

Следует отметить, что симуляционные технологии являются одним из обязательных пунктов проведения циклов дополнительного профессионального образования медицинских специалистов в рамках перехода к непрерывному медицинскому

образованию (НМО) с финансированием за счет средств образовательного сертификата, что отражено в регламентирующих документах на портале НМО. В настоящее время завершается работа над комплексом документов (профессиональные стандарты, перечень станций объективного структурированного клинического экзамена, пересмотр порядков оказания медицинской помощи и пр.), принятие которых позволит гораздо яснее сформулировать требования к оснащению медицинских образовательных организаций оборудованием для подготовки медицинских специалистов каждого уровня, определить возможные источники финансирования и реализовать согласованность применения различных образовательных технологий.

Интересным и перспективным представляется использование симуляционно-тренинговых технологий не только в образовательных целях, но и для аудита качества оказания медицинской помощи в медицинских организациях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Е. А., Махмутходжаев А. Ш., Рипп Е. Г. Медицинская симуляция в акушерстве и гинекологии // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2015. – № 1. – С. 10–14.
2. Косаговская И. И., Мадьянова В. В., Королева С. В. Современные подходы к симуляционному обучению медицинских кадров (часть 1) // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2016. – № 5–6. – С. 22–28.
3. Левкин О. А., Рязанов Д. Ю., Сериков К. В. Формы симуляционного обучения врачей-слушателей, врачей-интернов, среднего медицинского персонала и парамедиков // *Медицина неотложных состояний*. – 2016. – № 5 (76). – С. 94–97.
4. Полушин Ю. С., Зарипова З. А., Лопатин З. В., Шкабаров С. М. Моделированный критический инцидент как способ формирования профессиональных компетенций // *Медицинский алфавит*. – 2016. – № 15 (278). – Т. 2. Неотложная медицина. – С. 39–43.
5. Свистунов А. А., Горшков М. Д. Симуляционное обучение в медицине. – М., 2013. – 288 с.
6. Степанов А. В., Шаповалов К. Г. Некоторые проблемы преподавания анестезиологии и реаниматологии в медицинском ВУЗе // *Анестезиология и реаниматология*. – 2009. – № 6. – С. 29–31.
7. Таптыгина Е. В., Мягкова Е. Г., Грицан А. И., Газенкамф А. А., Хиновкер В. В., Ермаков Е. И. Стандартизация преподавания практического навыка в медицинском ВУЗе // *Анестезиология и реаниматология*. – 2016. – № 6. – С. 257–260.
8. <http://edu.rosminzdrav.ru/>

REFERENCES

1. Kolesnikova E.A., Makhmutkhozhaev A.Sh., Ripp E.G. Medical simulation in the obstetrics and gynecology. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*, 2015, no. 1, pp. 10-14. (In Russ.)
2. Kosagovskaya I.I., Madyanova V.V., Koroleva S.V. Current approaches to simulation in the training of medical personnel (Part 1). *Problemy Standartizatsii v Zdravookhranении*, 2016, no. 5-6, pp. 22-28. (In Russ.)
3. Levkin O.A., Ryazanov D.Yu., Serikov K.V. Forms of simulation in the training of doctors, registrar doctors, nurses, and paramedics. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2016, no. 5 (76), pp. 94-97. (In Russ.)
4. Polushin Yu.S., Zaripova Z.A., Lopatin Z.V., Shkabarov S.M. Simulation as a critical incident for formation of professional competencies. *Meditsinsky Alfavit*. 2016, no. 15 (278), vol. 2, *Neotlozhnaya Meditsina*, pp. 39-43. (In Russ.)
5. Svistunov A.A., Gorshkov M.D. *Simulyatsionnoe obuchenie v meditsine*. [Simulation in medical training]. Moscow, 2013, 288 p.
6. Stepanov A.V., Shapovalov K.G. Certain problems in teaching anesthesiology and intensive care in a medical university. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2009, no. 6, pp. 29-31. (In Russ.)
7. Taptygina E.V., Myagkova E.G., Gritsan A.I., Gazenkampf A.A., Khinovker V.V., Ermakov E.I. Standardization of training practical skills in a medical university. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, no. 6, pp. 257-260. (In Russ.)
8. <http://edu.rosminzdrav.ru/>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шаповалов Константин Геннадьевич

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, проректор по дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а.

E-mail: shkg26@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Konstantin G. Shapovalov

Chita State Medical Academy,

Doctor of Medical Sciences,

Vice-Rector for Additional Professional Education,

Head of Anesthesiology

and Intensive Care Department.

39a, Gorkogo St., Chita, 672000

E-mail: shkg26@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-25-34

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТА НА ИНФУЗИОННУЮ НАГРУЗКУ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Я. Ю. ИЛЬИНА, В. В. КУЗЬКОВ, Е. В. ФОТ, А. А. СМЁТКИН, М. Ю. КИРОВ***Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия**

Инфузионная нагрузка является одним из ключевых компонентов целенаправленной терапии критических состояний. Целенаправленный подход позволяет оптимизировать сердечный выброс, улучшить доставку кислорода к тканям и его утилизацию клетками. Динамические параметры преднагрузки и функциональные тесты дают возможность прогнозировать ранний ответ гемодинамики на введение жидкости, что позволяет рекомендовать их в качестве ориентира для оптимизации инфузионной терапии.

Ключевые слова: инфузионная терапия, сердечный выброс, доставка кислорода, шок

Для цитирования: Ильина Я. Ю., Кузьков В. В., Фот Е. В., Смёткин А. А., Киров М. Ю. Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 25-34. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-25-34

PREDICTING RESPONSE TO FLUID ADMINISTRATION: CURRENT APPROACHES AND TRENDS

*YA.YU. ILYINA, V. V. KUZKOV, E. V. FOT, A. A. SMYOTKIN, M.YU. KIROV***Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia**

Fluid therapy is one of the major components of targeted management of critically ill patients. The targeted approach allows optimizing the cardiac output, improving the oxygen delivery to tissues and its utilization by cells. Basing on changes in the preloading and functional tests it is possible to predict the early hemodynamic response to fluid administration, and the above parameters can be recommended as landmarks for fluid therapy optimization.

Key words: fluid therapy, cardiac output, oxygen delivery, shock

For citations: Ilyina Ya.Yu., Kuzkov V.V., Fot E.V., Smyotkin A.A., Kirov M.Yu. Predicting response to fluid administration: current approaches and trends. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 25-34. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-25-34

Инфузионная терапия является одним из ключевых компонентов лечения критических состояний. Среди основных целей инфузионной терапии можно выделить коррекцию волемического статуса, регидратацию, поддержание водно-электролитного баланса, оптимизацию реологических и транспортных свойств крови. Вместе с тем данный метод терапии может сопровождаться рядом побочных эффектов, особенно у пациентов с ограниченными резервами системы кровообращения или синдромом глобального усиления сосудистой проницаемости и неконтролируемой «утечкой жидкости» за пределы сосудистого русла. Так, в исследованиях последних лет показано, что кумулятивный положительный гидробаланс у реанимационных больных может сопровождаться ростом частоты осложнений и летальных исходов [20, 21, 47, 53]. Несмотря на кажущуюся простоту, ответ на вопрос «нуждается ли пациент в инфузионной терапии?» нередко представляет известные трудности. Ошибка может дорого стоить, поскольку как неустраненная гиповолемия, так и ятрогенная гипергидратация – это чрезвычайно опасные состояния, чреватые гипоперфузией, повреждением эндотелия, нарушениями транспорта кислорода и органной дисфункцией [3]. В настоящее время доказано, что избыточное внутривенное введение жидкости приводит к повреждению гликокаликса эндотелия, что стимулирует капиллярную утечку и развитие отека интерстициального пространства. Наиболее

выраженные повреждения системы гликокаликса отмечаются у пациентов с септическим шоком [1].

В связи с этим перед принятием решения о необходимости инфузионной нагрузки важно определить, ответит ли данный пациент на инфузию жидкости адекватным увеличением сердечного выброса (СВ) или ударного объема (УО) [15]. В зависимости от изменений производительности сердца в ответ на увеличение венозного возврата вследствие стандартизированной инфузионной нагрузки пациент может быть отнесен к группе реагирующих (респондер) или не реагирующих (нереспондер) на рост преднагрузки. Большинство авторов считают, что пациенты находятся в группе респондеров, если после пробной инфузии или на фоне функциональной пробы происходит повышение СВ (или УО) на величину, превышающую 10–15% от исходного значения [15]. При этом важно отметить, что положительный ответ на пробную инфузионную нагрузку не всегда будет свидетельствовать в пользу необходимости коррекции волемического статуса пациента. Прежде всего необходимо оценить тканевую перфузию. При этом о неадекватной перфузии тканей свидетельствуют артериальная гипотензия, олигурия, ухудшение ментального статуса, увеличение концентрации лактата и времени наполнения капилляров, наличие периферических нарушений микроциркуляции, снижение перфузионного индекса [38, 40]. При наличии признаков гипоперфузии тканей нужно решить, будет ли эффективна инфузионная терапия

в отношении увеличения СВ или же необходимо использовать другие методы терапии, в частности инотропную и вазопрессорную поддержку.

Ряд исследований показывает, что оценка статических параметров преднагрузки, включая центральное венозное давление (ЦВД), давление окклюзии легочной артерии и конечно-диастолические объемы желудочков сердца, не позволяет с приемлемой точностью прогнозировать восприимчивость к инфузионной нагрузке [16, 40, 50]. Так, ЦВД и давление окклюзии легочной артерии не дают представления о растяжении стенок камер сердца под действием трансмурального давления. В частности, повышение давления в грудной клетке (искусственная вентиляция легких – ИВЛ, пневмоторакс, выпот), в средостении или перикарде (тампонада), снижая венозный возврат, создают ложное впечатление гиперволемии [2].

В связи с этим в настоящее время рекомендуется использовать динамический или функциональный подход к гемодинамическому мониторингу [8, 35]. В основе интерпретации динамических параметров лежит оценка ответа сердца на циклические внутренние (например, вентиляция легких) или обратимые внешние (функциональные тесты) воздействия. Как

принудительное дыхание на фоне вентиляции с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ), так и спонтанная дыхательная активность ведут к циклическому изменению условий пред- и постнагрузки, что обозначается как кардиореспираторные взаимодействия. Кроме того, зависимость функции сердца от преднагрузки может быть оценена при помощи тестов, обратимо изменяющих условия заполнения камер сердца, например за счет поднятия ног пациента [1].

На сегодняшний день для оценки кардиореспираторных взаимодействий представлены такие тесты, как вариабельность систолического давления, УО, пульсового давления (ПД), индекс динамической артериальной эластичности, индекс растяжимости нижней полой или яремной вен, индекс коллабирования верхней полой вены, окклюзионный тест в конце выдоха, тесты с повышением ПДКВ и дыхательного объема [1]. С целью оценки реакции системы кровообращения на повышение преднагрузки могут быть использованы как необратимые тесты со стандартной или минимальной инфузионной нагрузкой, так и обратимые – тест с пассивным подъемом ног пациента или временным повышением ПДКВ. В таблице представлены тесты и параметры, которые могут приме-

Таблица. Тесты и параметры оценки чувствительности к инфузионной нагрузке [6]

Table. Tests and parameters for assessment of sensitivity to fluid therapy [6]

Тест/Параметр	Механизм	Преимущества	Ограничения
ВУО, ВПД, ВСД	Кардиореспираторные взаимодействия у пациентов на ИВЛ	Не требуется теста с инфузией	Наличие спонтанного дыхания $\text{ДО} < 8 \text{ мл/кг}$. Дыхательный комплаенс $< 30 \text{ мл/см вод. ст.}$. $\text{ЧСС/ЧД} > 3,6$. Аритмии. Правожелудочковая недостаточность
Индекс динамической артериальной эластичности	ВПД/ВУО	Увеличение предсказывающей способности	Не является предиктором УО
Индекс растяжимости нижней полой вены, индекс спадения верхней полой вены	Кардиореспираторные взаимодействия у пациентов на ИВЛ	Не требуется теста с инфузией. Возможность использования при аритмиях	Наличие спонтанного дыхания $\text{ДО} < 8 \text{ мл/кг}$. Дыхательный комплаенс $< 30 \text{ мл/см вод. ст.}$
Конечно-экспираторный окклюзионный тест	Кардиореспираторные взаимодействия у пациентов на ИВЛ	Не требуется теста с инфузией. Не зависит от наличия аритмии. Не зависит от комплаенса дыхательной системы	Наличие спонтанного дыхания
Тест с повышением ПДКВ	Кардиореспираторные взаимодействия у пациентов на ИВЛ	Не требуется теста с инфузией. Обратимость эффекта. Оценка реакции $\text{АД}_{\text{СРЕД}}$	Наличие спонтанного дыхания
Тест с повышением ДО	Кардиореспираторные взаимодействия у пациентов на ИВЛ	Не требуется теста с инфузией	Наличие спонтанного дыхания $\text{ДО} < 8 \text{ мл/кг}$. Дыхательный комплаенс $< 30 \text{ мл/см вод. ст.}$. $\text{ЧСС/ЧД} > 3,6$. Аритмии. Правожелудочковая недостаточность. Открытая грудная клетка. Повышение ВБД
Стандартный тест с инфузионной нагрузкой	Инфузия 250 мл кристаллоидного раствора; время введения около 5 мин	Небольшой объем жидкости	Нет предикторов до введения жидкости. Необратимость
Тест с минимальной инфузионной нагрузкой	Инфузия 100 мл кристаллоидного раствора; время введения около 1 мин	Быстрое введение небольшого объема жидкости. Оценка реакции ВУО и ВПД	Нет предикторов до введения жидкости
Тест с пассивным подъемом ног	Аутоотранфузия	Не требуется теста с инфузией. Обратимость эффекта	Внутрибрюшная гипертензия. Увеличение внутричерепного давления

Примечание: АД – артериальное давление; ВБД – внутрибрюшное давление; ВПД – вариабельность пульсового давления; ВСД – вариабельность систолического давления; ВУО – вариабельность ударного объема; ДО – дыхательный объем; ПДКВ – положительное давление в конце выдоха; УО – ударный объем; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений

няться в клинической практике для решения вопроса о необходимости проведения инфузионной нагрузки. Ряд из них включен в международные рекомендации по лечению критических состояний [48].

Кардиореспираторные взаимодействия при искусственной вентиляции легких

При проведении ИВЛ с положительным давлением возникают циклические изменения амплитуды пульсовой волны. В основе изменений амплитуды артериальной кривой на фоне принудительной ИВЛ с положительным давлением лежат циклические вариации УО левого желудочка (ЛЖ). Периодическое изменение альвеолярного давления на фоне принудительной ИВЛ сопровождается динамическим сдвигом трансмурального давления, которое представляет собой разность альвеолярного и плеврального давлений. Трансмуральное давление, являясь результирующей силой, обеспечивает кардиореспираторные взаимодействия. В ходе вентиляции с положительным давлением увеличение внутригрудного давления на вдохе снижает преднагрузку на правый желудочек (ПЖ) и одновременно повышает его постнагрузку. Это приводит к уменьшению УО ПЖ вплоть до окончания фазы вдоха. После 2–3 сердечных сокращений снижение УО ПЖ сопровождается уменьшением наполнения ЛЖ и его УО, что обычно приходится на фазу выдоха. Величина изменения УО во время дыхательного цикла зависит от волемического статуса и преднагрузки обоих желудочков. На фоне гиповолемии наблюдаются более выраженные изменения [6].

Вариабельность систолического артериального давления (рис. 1А)

В процессе становления динамического мониторинга большую роль сыграло изучение колебаний (вариаций) систолического артериального давления ($AD_{\text{сисст}}$), позже описанных как вариабельность систолического давления (ВСД / systolic pressure variation, SPV). В работах A. Perel et al. показатель ВСД оценивался как разность между максимальным и минимальным значениями $AD_{\text{сисст}}$ измеренными на протяжении одного аппаратного дыхательного цикла [39, 42]. При проведении ИВЛ с положительным давлением на фоне отсутствия спонтанной дыхательной активности (миорелаксация или глубокая седация) показатель ВСД нарастал параллельно со снижением преднагрузки на сердце (например, в экспериментальной модели кровотечения) [43].

Возможность произвольных вариаций $AD_{\text{сисст}}$ не связанных с изменениями УО, определяется влиянием дыхания на объем аорты, что особенно четко прослеживается при снижении комплаенса легких и повышении давления в дыхательных путях. Таким образом, ВСД может зависеть от установок вентилятора. Вариации систолического давления были исследованы в экспериментальных [42] и клинических ситуациях после операций на аорте [12] и при септическом шоке [49]. По сравнению с ИВЛ спонтанное дыхание сопровождается меньшими из-

менениями легочного кровотока и внутригрудного давления, что ограничивает, но не полностью нивелирует ценность измерения ВСД для оценки преднагрузки [14, 18, 23]. Это привело к постепенному вытеснению ВСД более надежными предикторами ответа на инфузионную нагрузку – вариабельностью ПД (ВПД/PPV) и УО (УО/SVV).

Имеется ряд исследований, в результате которых показано, что проведение интраоперационной инфузионной нагрузки под контролем ВСД приводит к увеличению объема инфузионной терапии по сравнению с рутинными методами оценки волемического статуса пациентов, однако при этом не отмечалось изменений тканевой перфузии и функции органов [5].

Вариабельность пульсового давления (рис. 1Б)

Значение ПД прямо пропорционально УО ЛЖ и обратно пропорционально комплаенсу артериального русла. Представляя собой разность систолического и диастолического АД, ПД менее чувствительно к колебаниям плеврального давления по сравнению с $AD_{\text{сисст}}$ [44]. Вариабельность ПД (ВПД / pulse pressure variation, PPV, ΔPP , deltaPP) рассчитывается как разность между максимальным и минимальным значениями ПД во время одного цикла аппаратного дыхания, соотношенная к среднему значению ПД (рис. 1Б).

Сдвиги в плевральном давлении на фоне ИВЛ ведут к отчетливым изменениям $AD_{\text{сисст}}$ и повышают его вариабельность. Преимущество использования ВПД вместо ВСД в качестве предиктора ответа на инфузионную нагрузку состоит в том, что при постоянном артериальном комплаенсе ПД напрямую связано с УО ЛЖ и нечувствительно к изменениям плеврального давления. В работах последних лет показано, что на фоне ИВЛ значение ВПД значительно выше у больных, восприимчивых к инфузионной нагрузке; при этом значение ВПД $> 13\%$ позволяет разделить пациентов на респондеров (повышение СВ/УО $> 15\%$) и нереспондеров с чувствительностью 94% и специфичностью 96%. Чем выше значение показателя ВПД до проведения инфузионной нагрузки, тем больше будет увеличение СВ после инфузионной нагрузки [25]. Ценность ВПД ограничена на фоне ИВЛ с низкими дыхательными объемами (протективная ИВЛ у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом – ОРДС). Так, D. de Backer et al. [13] показали, что при ОРДС прогностическое значение ВПД для оценки чувствительности к инфузионной нагрузке снижается при дыхательном объеме менее 8 мл/кг.

В настоящее время показатель ВПД включен в современный стандарт мониторинга при проведении инфузионной терапии как в ходе оперативного вмешательства, так и у пациентов реанимационного профиля [22].

Недавний метаанализ, проведенный X. Yang и B. Du [51], включивший в себя 22 исследования, подтвердил, что ВПД является хорошим предиктором ответа на инфузионную нагрузку у пациентов

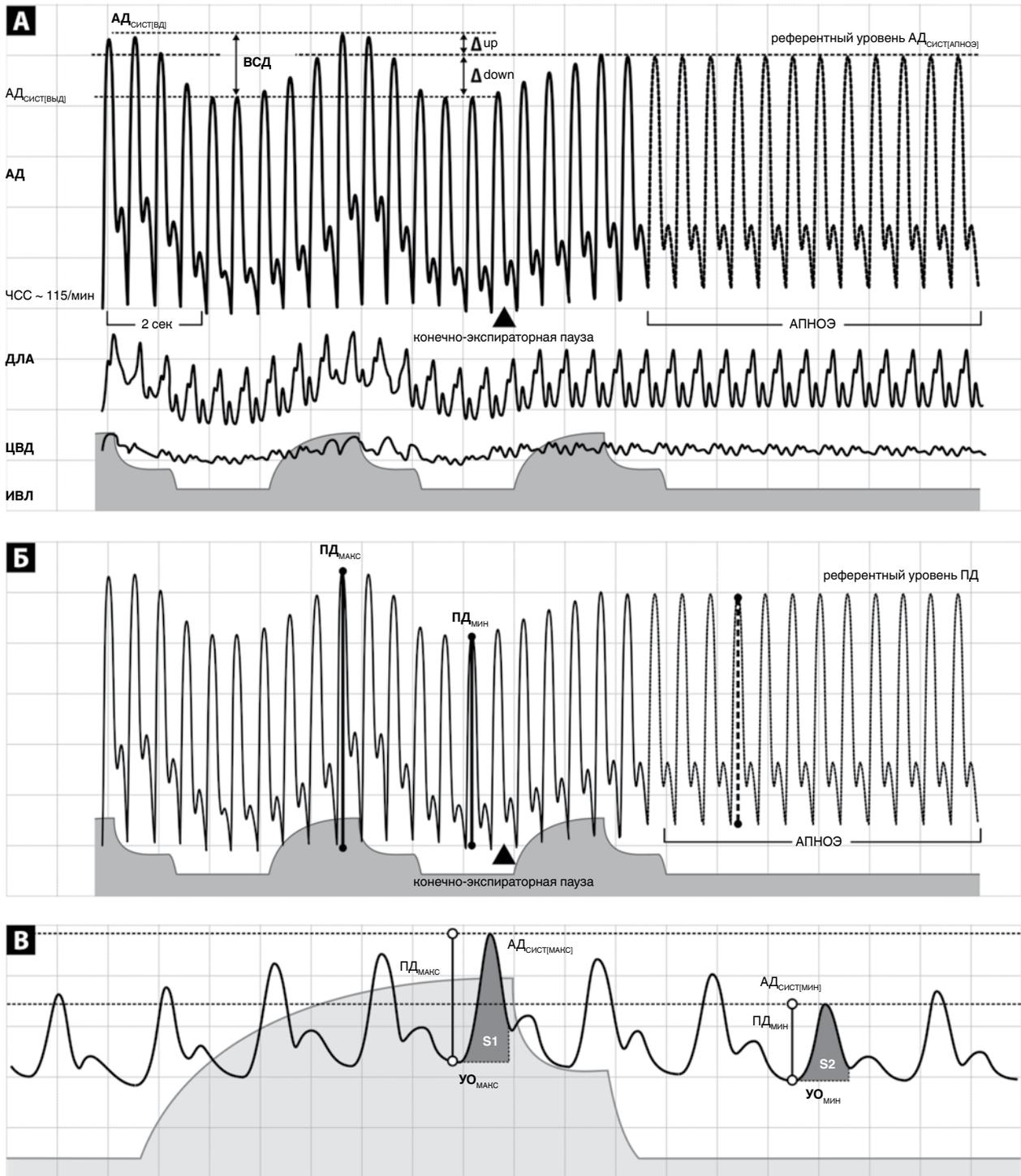


Рис. 1. Вариабельность (А) систолического артериального давления, (Б) пульсового давления, (В) ударного объема и их математические характеристики [1].

АД – артериальное давление; ДЛА – давление в легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; ВСД – вариабельность систолического АД; АД_{СИСТ[ВЫД]} – минимальное конечно-экспираторное значение АД; АД_{СИСТ[ВД]} – максимальное инспираторное значение АД; ПД_{МАКС} – максимальное значение пульсового давления; ПД_{МИН} – минимальное значение пульсового давления; ПД_{МАКС} – максимальное пульсовое давление;

УО_{МАКС} – максимальное значение ударного объема; ПД_{МИН} – минимальное пульсовое давление; УО_{МИН} – минимальное значение ударного объема; АД_{СИСТ} – систолическое артериальное давление

Fig. 1. Variability (A) of systolic blood pressure, (Б) pulse pressure, (В) systolic output and their mathematical parameters [1].

АД – blood pressure; ДЛА – pulmonary artery pressure; ЦВД – central venous pressure; ВСД – variability of systolic blood pressure; АД_{СИСТ[ВЫД]} – minimum final expiratory value of blood pressure; АД_{СИСТ[ВД]} – maximum inspiratory value of blood pressure; ПД_{МАКС} – maximum value of pulse pressure; ПД_{МИН} – minimum value of pulse pressure; ПД_{МАКС} – maximum pulse pressure; УО_{МАКС} – maximum value of systolic output; ПД_{МИН} – minimum pulse pressure; УО_{МИН} – minimum value of systolic output; АД_{СИСТ} – systolic blood pressure

на ИВЛ с чувствительностью 88% (95%-ный доверительный интервал 81–92) и специфичностью 89% (95%-ный доверительный интервал 84–92).

Вариабельность ударного объема (рис. 1В)

С внедрением непрерывного (автоматического) измерения СВ в ряде коммерчески доступных систем гемодинамического мониторинга, например PiCCO₂ и ProAQT (Pulsion Medical Systems), VolumeView™ и Vigileo/FloTrac™ (Edwards Lifesciences), LiDCOplus и LiDCOrapid (LiDCO, Великобритания), стало возможным непосредственное измерение респираторной вариабельности УО [52]. Вариабельность УО (ВУО / stroke volume variation, SVV) рассчитывается как разность между максимальным и минимальным значениями УО на протяжении одного дыхательного цикла или фиксированного интервала времени (например, 30 с в мониторе PiCCO₂), разделенная на среднее значение УО. Показатель ВУО является функциональной гемодинамической переменной, которая проявляется изменениями преднагрузки ЛЖ на фоне ИВЛ, которые приводят к колебаниям УО ЛЖ и артериального давления. Колебания внутригрудного давления вызывают снижение венозного возврата и уменьшают УО при следующем вдохе с последующим восстановлением преднагрузки и УО после выдоха [4, 19]. Теоретически эти изменения более выражены при гиповолемии, когда функция ЛЖ соответствует восходящей части кривой Франка – Старлинга. Для точного измерения этих показателей пациент должен находиться на ИВЛ с дыхательным объемом 8–15 мл/кг [7, 45].

В ряде исследований продемонстрировано, что ВУО является чувствительным показателем ответа на инфузионную нагрузку в ходе анестезии и коррелирует с изменениями СВ после объемной нагрузки [8, 24, 52]. Значения ВУО более 10% (9,5–11,5%) с приемлемой (86%) чувствительностью и специфичностью (85%) позволяют прогнозировать повышение СВ в ответ на нагрузку жидкостью [8].

Индекс динамической артериальной эластичности ($E_{a_{dyn}}$)

Доказано, что увеличение артериального давления (АД) не всегда сопровождается ростом УО, так как соотношение «давление – объем» зависит от тонуса артериальных стенок. В то же время не каждое клиническое учреждение имеет возможность оценки изменений СВ при проведении динамических тестов. Недавно предложен показатель индекса динамической артериальной эластичности ($E_{a_{dyn}}$) как предиктор изменения среднего артериального давления на нагрузку жидкостью [11, 26, 29, 30]. Индекс динамической артериальной эластичности ($E_{a_{dyn}}$) рассчитывается как соотношение ВПД/ВУО. М. I. Monge-Garcia et al. [26] показали, что значение $E_{a_{dyn}}$ более 0,89 предсказывает ответ на инфузионную нагрузку на фоне ИВЛ с высокой чувствительностью и специфичностью (94 и 100% соответственно). С практической точки зрения пациенты со значением $E_{a_{dyn}}$ более 0,9 требуют

инфузионной нагрузки, тогда как при $E_{a_{dyn}}$ менее 0,9 для повышения среднего АД может быть более целесообразна вазопрессорная поддержка.

Индексы растяжимости нижней полой вены (dIVC) и спадения верхней полой вены (SVC-CI, cSVC)

В основе этих показателей также лежит принцип кардиореспираторных взаимодействий при ИВЛ. Изменения внутригрудного давления при проведении ИВЛ могут привести к изменению диаметра полой вены в непосредственной близости к сердцу при условии сниженного объема циркулирующей крови. Вариабельность диаметра верхней и нижней полой вены может быть оценена при проведении трансторакальной или чреспищеводной эхокардиографии. В ряде работ показано, что данные показатели с достаточной высокой точностью могут предсказывать восприимчивость к изменениям преднагрузки и, соответственно, могут быть использованы в качестве предиктора оценки чувствительности к инфузионной терапии. Тем не менее следует помнить о том, что чувствительность данного показателя снижается на фоне спонтанного дыхания. При этом во время спонтанного вдоха диаметр нижней полой вены будет увеличиваться, а диаметр верхней полой вены, наоборот, уменьшаться. Пограничные значения индексов растяжимости нижней полой вены и спадения верхней полой вены составляют 18 и 36% соответственно [1]. Важными преимуществами этой методики являются ее неинвазивность и возможность применения у пациентов с нарушениями ритма сердца [36].

Окклюзионный тест в конце выдоха (end-expiratory occlusion, EEO)

Повышение внутригрудного давления во время ИВЛ снижает венозный возврат и, как следствие, приводит к снижению УО. Таким образом, кратковременное снижение давления в дыхательных путях (окклюзия в конце выдоха) может устранить циклическое уменьшение преднагрузки в левых отделах сердца, имитируя эффекты инфузионной нагрузки. Данный прием может быть использован как функциональный тест для оценки чувствительности к инфузионной нагрузке. В недавней публикации X. Monnet et al. [33] представили результаты окклюзионного теста, проводимого у 34 пациентов с септическим шоком, где показали, что рост СВ более 5% на фоне прерывания выдоха на 15 с с высокой чувствительностью и специфичностью (91 и 100% соответственно) предсказывает ответ на введение жидкости. Примечательно, что хорошие результаты теста были продемонстрированы у пациентов с ОРДС и низким комплаенсом дыхательной системы, когда диагностические возможности таких показателей, как ВПД и ВУО, ограничены [34, 46].

Тест с повышением ПДКВ

Хорошо известно, что повышение ПДКВ вызывает ограничение венозного возврата и может усугубить гемодинамические изменения у пациентов, находящихся в состоянии гиповолемии. В недавнем

исследовании, включившем 20 пациентов с септическим шоком, находящихся на ИВЛ, в том числе с сохраненным спонтанным дыханием, показали, что снижение АД_{СРЕД} на 8–10% от исходного значения и более вследствие повышения ПДКВ с 10 до 20 см вод. ст. на 60–120 с позволяет успешно прогнозировать ответ на инфузионную нагрузку (отрицательная прогностическая ценность 100%, площадь под ROC-кривой 0,91) [8]. Интересно, что систолическое и пульсовое АД по информативности уступали в этом тесте АД_{СРЕД}.

Привлекательность этого теста состоит именно в простоте выполнения и использовании в качестве критерия ответа изменение общепринятого показателя – среднего АД, вместе с тем он требует дальнейшего изучения [1].

Тест с повышением дыхательного объема

Тест с повышением дыхательного объема является новым тестом, который позволяет повысить надежность показателя ВПД при выявлении группы респондеров у пациентов на ИВЛ с низким дыхательным объемом. Во время проведения теста необходимо увеличить дыхательный объем с 6 до 8 мл/кг на 1 мин и зафиксировать изменения ВПД (ΔPPV_{6-8}). Значение ΔPPV_{6-8} более 3,5% является точным предиктором ответа восприимчивости к инфузионной нагрузке с чувствительностью 94% и специфичностью 100%. Также может быть использован показатель изменения ВУО (ΔSVV_{6-8}), полученный в результате анализа СВ по контуру пульсовой волны, при этом значение ΔSVV_{6-8} 2,5% также является предиктором ответа к введению жидкости с чувствительностью 88% и специфичностью 100% [36]. Ограничения данного теста представлены в таблице.

Стандартный тест с инфузионной нагрузкой

Наиболее простым методом для оценки восприимчивости к инфузионной нагрузке является проведение теста с пробной внутривенной нагрузкой жидкостью [9]. Объем вводимой жидкости при проведении данного теста должен быть достаточным для растяжения ПЖ и увеличения его диастолического объема. В ходе теста ожидается увеличение УО в соответствии с законом Франка – Старлинга [41]. Как правило, для проведения теста требуется 250 мл (3 мл/кг) кристаллоидного раствора. Расчетный объем жидкости должен быть введен за короткий промежуток времени (5–10 мин). Тест считается положительным, если при повышении ЦВД на 2 мм рт. ст. и более отмечается увеличение УО или СВ более чем на 10–15% от исходного значения. В сравнении с истинными динамическими тестами недостатком этого приема является его необратимость [1].

Тест с минимальной инфузионной нагрузкой (minimum fluid load test)

Недавно было предложено проводить тест с минимальной инфузионной нагрузкой [17, 37]. Тест заключается во введении 100 мл (около 1,5 мл/кг) жидкости за 1 мин с одновременной

оценкой изменений СВ или динамических показателей (например ВУО, ВПД). Данный тест позволяет предсказать восприимчивость к инфузионной нагрузке с чувствительностью и специфичностью 95 и 78% соответственно. Главное его преимущество заключается во введении меньшего объема жидкости, что снижает риск гипергидратации, отека легких и ухудшения доставки кислорода, которые могут наблюдаться у нереспондеров после стандартного теста с пробной нагрузкой жидкостью.

Тест с пассивным подъемом ног пациента (passive leg raising, PLR-тест)

Пассивный подъем ног представляет собой маневр, который кратковременно и обратимо приводит к увеличению венозного возврата, при этом происходит перемещение венозной крови от нижних конечностей к внутригрудному компартменту. При пассивном подъеме ног с целью усиления преднагрузки используется собственный объем крови пациента («аутотрансфузия»), что исключает риск необратимой перегрузки жидкостью. Считается, что подъем ног эквивалентен введению 300–500 мл жидкости [32]. Тест мобилизует кровь, располагающуюся в сосудах не только нижних конечностей, но и нижней половины туловища (в том числе спланхической зоны) и занимает 60–90 с. Эффект от подъема ног имеет временные ограничения, при этом подъем УО достигает максимального значения примерно через 1 мин после начала маневра и полностью нивелируется при возвращении пациента в обычное положение [31]. Еще одним преимуществом данного теста является то, что он может быть использован в ситуациях, когда имеются ограничения для использования показателей ВСД, ВПД и ВУО, например на фоне спонтанной вентиляции. Кроме того, этот функциональный тест дает возможность оценить восприимчивость к инфузионной нагрузке у пациентов с ОРДС, для которых перегрузка жидкостью может быть вредна и стратегия ограниченного введения жидкости может быть более предпочтительной. Показано, что повышение кровотока в аорте в ходе проведения PLR-теста как минимум на 10% от исходного позволяет говорить о чувствительности ЛЖ к преднагрузке [31].

Большое значение имеет правильность выполнения теста с подъемом ног, так как методика его проведения влияет на гемодинамические эффекты и достоверность полученных результатов. При проведении данного теста рекомендуется соблюдать следующие пять правил [31]:

- 1) проверьте, чтобы головной конец был поднят на 45° до начала проведения теста;

- 2) изменяйте положение тела пациента, регулируя положение кровати. Избегайте прикосновений к пациенту, не допуская пробуждения пациента или причинения ему боли, что может приводить к адренергической стимуляции, имеющей прямое влияние на показатель СВ;

3) для оценки эффективности теста с подъемом ног используйте непосредственное измерение СВ (а не только АД);

4) используйте измерение СВ в режиме реального времени;

5) оцените показатель СВ после того, как вернете пациента в исходное положение после проведения теста.

В рутинной практике результаты PLR-теста могут быть оценены с помощью различных показателей, включая ПД, непрерывное измерение СВ, оценку скорости кровотока в аорте с помощью ультразвука и капнографию [27, 28]. В последнем случае транзиторное увеличение $EtCO_2$ более чем на 5% от исходного значения (в среднем на 2 мм рт. ст. и более) в ходе PLR-теста обладает чувствительностью 71% при специфичности 100% и по предсказательной способности не уступает мониторингу СВ [27, 28].

Алгоритм выбора показателей и тестов для оценки чувствительности к инфузионной нагрузке, описанных в данном обзоре, суммирован на рис. 2.

Заключение

Решение вопроса о целесообразности и рисках инфузионной нагрузки у пациентов в критическом состоянии может быть непростой задачей. Вместе с тем в настоящее время в распоряжении врача анестезиолога-реаниматолога имеется ряд параметров и тестов для прогнозирования ответа на инфузионную нагрузку. Следует помнить, что представленные тесты имеют ряд ограничений, которые необходимо принимать во внимание, чтобы избежать неверной интерпретации полученных результатов. Точность оценки возможного ответа СВ на предстоящую инфузионную нагрузку можно повысить, используя комбинацию тестов. При этом предпочтение следует отдавать динамическим тестам, а не статическим показателям. Следует отметить, что в ряде ситуаций увеличение производительности сердца у респондеров носит лишь временный характер и нивелируется спустя несколько часов. Прогнозирование устойчивости реакции организма больного на инфузионную нагрузку является задачей дальнейших исследований.

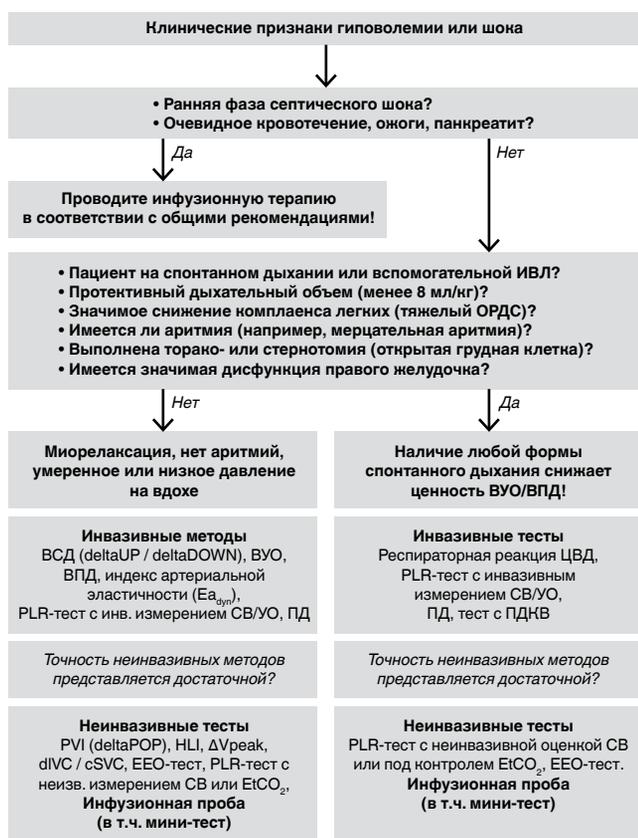


Рис. 2. Алгоритм выбора показателей и тестов для оценки чувствительности к инфузионной нагрузке [1].

ВСД – вариабельность систолического давления;
ВУО – вариабельность ударного объема;
ВПД – вариабельность пульсового давления;
 Ea_{dyn} – индекс артериальной эластичности;
ЦВД – центральное венозное давление;
СВ – сердечный выброс; УО – ударный объем;
ПД – пульсовое давление; PLR-тест – тест с пассивным подъемом ног;
PVI – индекс вариабельности плетизмограммы (Pleth Variability Index); HLI – индекс сердечно-легочного взаимодействия (Heart-Lung Interaction Index); dIVC – индекс растяжения нижней полой вены; cSVC – индекс спадения верхней полой вены; $EtCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха; EEO-тест – конечно-эспираторный окклюзионный тест

Fig. 2. Procedure for selecting rates and tests to assess sensitivity to fluid therapy [1].

BCD – variability of systolic blood pressure; BYO – variability of systolic output; BPD – variability of pulse pressure; Ea_{dyn} – dynamic arterial elastance; CVP – central venous pressure; CB – cardiac output; YO – systolic output; PD – pulse pressure; PLR-mecm – passive leg raising test; PVI – pleth variability index; HLI – heart-lung interaction index; dIVC – distensibility index of inferior vena cava; cSVC – inferior vena cava collapsibility index; $EtCO_2$ – end tidal CO_2 ; EEO-mecm – end-expiratory occlusion test

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики: монография. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 392 с.
- Лебединский К. М. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. – 2-е изд., испр. – СПб.: Человек, 2015. – 1076 с.
- Лихванцев В. В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – № 5. – С. 66–73.
- Benington S., Ferris P., Nirmalan M. Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy // Eur. J. Anaesthesiol. – 2009. – Vol. 26. – P. 893–905.
- Buettne M., Schummer W., Huettemann E. et al. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport // Br. J. Anaesth. – 2008. – Vol. 101. – P. 194–199.
- Carsetti A., Cecconi M., Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness // Curr. Opin. Crit. Care. – 2015. – Vol. 21. – P. 388–394.
- Cannesson M., Aboy M., Hofer C. K. et al. Pulse pressure variation: Where are we today // J. Clin. Monit. Comput. – 2010. – Vol. 25. – P. 45–56.
- Cavallaro F., Sandroni C., Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness // Minerva Anesthesiol. – 2008. – Vol. 74. – P. 123–135.
- Cecconi M., Parsons A. K., Rhodes A. What is a fluid challenge? // Curr. Opin. Crit. Care. – 2011. – Vol. 17. – P. 290–295.
- Cecconi M., Aya H. D., Geisen M. et al. Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients // Intens. Care Med. – 2013. – Vol. 39. – P. 1299–1305.
- Cecconi M., Monge Garcia M. I., Gracia R. M. et al. The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration // Anesth. Analg. – 2015. – Vol. 120. – P. 76–84.
- Coriat P., Vrillon M., Perel A. et al. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery // Anesth. Analg. – 1994. – Vol. 78. – P. 46–53.
- de Backer D., Heenen S., Piagnerelli M. et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume // Intens. Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 517–523.
- de Backer D., Pinsky M. R. Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients // Intens. Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 1111–1113.
- Donati A., Carsetti A., Damiani E. et al. Fluid responsiveness in critically ill patients // Indian. J. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 19. – P. 375–376.
- Endo T., Kushimoto S., Yamanouchi S. et al. Limitations of global end-diastolic volume index as a parameter of cardiac preload in the early phase of severe sepsis: a subgroup analysis of a multicenter, prospective observational study // J. Intens. Care. – 2013. – Vol. 1. – P. 11.
- Guinot P.-G., Bernard E., Defrancq F. et al. Mini-fluid challenge predicts fluid responsiveness during spontaneous breathing under spinal anaesthesia // Eur. J. Anaesthesiol. – 2014. – Vol. 11. – P. 41–47.
- Heenen S., de Backer D., Vincent J. L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10. – P. 102.
- Hofer C. K., Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness // Acta Anaesthesiol. Taiwan. – 2011. – Vol. 49. – P. 59–65.
- Kelm D. J., Perrin J. T., Cartin-Ceba R. et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death // Shock. – 2015. – Vol. 43. – P. 68–73.
- Lee J., de Louw E., Niemi M. et al. Association between fluid balance and survival in critically ill patients // J. Intern. Med. – 2015. – Vol. 277. – P. 468–477.
- Lopes M. R., Oliveira M. A., Pereira V. O. et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variations monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 100.
- Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 151–155.
- Marik P. E., Cavallazzi R., Vasu T. et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2642–2647.
- Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring gemodinamiki. Monografiya.* [Invasive monitoring of hemodynamics]. Arkhangel'sk, Northern State Medical University Publ., 2015, 392 p.
- Lebedinskiy K.M. *Krovoobrashhenie i anesteziya. Otsenka i korrektsiya sistemnoy gemodinamiki vo vremya operatsii i anestezii.* [Blood circulation and anesthesia. Evaluation and assessment of system hemodynamics during surgery and anesthesia]. 2nd ed., amended, St. Petersburg, Chelovek Publ., 2015, 1076 p.
- Likhvantsev V.V. Infusion therapy in peri-operative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, no. 5, pp. 66-73. (in Russ.)
- Benington S., Ferris P., Nirmalan M. Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2009, vol. 26, pp. 893-905.
- Buettne M., Schummer W., Huettemann E. et al. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br. J. Anaesth.*, 2008, vol. 101, pp. 194-199.
- Carsetti A., Cecconi M., Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2015, vol. 21, pp. 388-394.
- Cannesson M., Aboy M., Hofer C. K. et al. Pulse pressure variation: Where are we today. *J. Clin. Monit. Comput.*, 2010, vol. 25, pp. 45-56.
- Cavallaro F., Sandroni C., Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol.*, 2008, vol. 74, pp. 123-135.
- Cecconi M., Parsons A. K., Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2011, vol. 17, pp. 290-295.
- Cecconi M., Aya H.D., Geisen M. et al. Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 1299-1305.
- Cecconi M., Monge Garcia M.I., Gracia R.M. et al. The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration. *Anesth. Analg.*, 2015, vol. 120, pp. 76-84.
- Coriat P., Vrillon M., Perel A. et al. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth. Analg.*, 1994, vol. 78, pp. 46-53.
- de Backer D., Heenen S., Piagnerelli M. et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intens. Care Med.*, 2005, vol. 31, pp. 517-523.
- de Backer D., Pinsky M.R. Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, pp. 1111-1113.
- Donati A., Carsetti A., Damiani E. et al. Fluid responsiveness in critically ill patients. *Indian. J. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 19, pp. 375-376.
- Endo T., Kushimoto S., Yamanouchi S. et al. Limitations of global end-diastolic volume index as a parameter of cardiac preload in the early phase of severe sepsis: a subgroup analysis of a multicenter, prospective observational study. *J. Intens. Care*, 2013, vol. 1, pp. 11.
- Guinot P.G., Bernard E., Defrancq F. et al. Mini-fluid challenge predicts fluid responsiveness during spontaneous breathing under spinal anaesthesia. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2014, vol. 11, pp. 41-47.
- Heenen S., de Backer D., Vincent J.L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted. *Crit. Care*, 2006, vol. 10, pp. 102.
- Hofer C.K., Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*, 2011, vol. 49, pp. 59-65.
- Kelm D.J., Perrin J.T., Cartin-Ceba R. et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock*, 2015, vol. 43, pp. 68-73.
- Lee J., de Louw E., Niemi M. et al. Association between fluid balance and survival in critically ill patients. *J. Intern. Med.*, 2015, vol. 277, pp. 468-477.
- Lopes M.R., Oliveira M.A., Pereira V.O. et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variations monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2007, vol. 11, pp. 100.
- Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 169, pp. 151-155.
- Marik P.E., Cavallazzi R., Vasu T. et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, pp. 2642-2647.

25. Michard F, Teboul J.L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence // *Chest*. – 2000. – Vol. 121. – P. 200–208.
26. Monge Garcia M.I., Gil Cano A., Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15. – P. 15.
27. Monge Garcia M. I., Gil Cano A., Gracia Romero M. et al. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO₂ pressure during a passive leg-raising maneuver // *Ann. Intens. Care*. – 2012. – Vol. 2. – P. 9.
28. Monnet X., Bataille A., Magalhaes E. et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test // *Intens. Care Med*. – 2013. – Vol. 39. – P. 93–100.
29. Monge Garcia M. I., Romero M. G. et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study // *Crit. Care*. – 2014. – Vol. 18. – P. 1–11.
30. Monge Garcia M. I., Guijo González P., Gracia Romero M. et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients // *Intens. Care Med*. – 2015. – Vol. 41. – P. 1247–1255.
31. Monnet X., Rienzo M., Osman D. et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill // *Crit. Care Med*. – 2006. – Vol. 34. – P. 1402–1407.
32. Monnet X., Jabot J., Teboul J. L. et al. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change // *Intens. Care Med*. – 2009. – Vol. 35. – P. 85–90.
33. Monnet X., Osman D., Ridet C. et al. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37. – P. 951–956.
34. Monnet X., Bleibtreu A., Ferré A. et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance // *Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 40. – P. 152–157.
35. Monnet X., Teboul J. L. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17. – P. 217.
36. Monnet X., Marik P. E., Teboul J. L. Prediction of fluid responsiveness: an update // *Ann. Intens. Care*. – 2016. – Vol. 6. – P. 111.
37. Muller L., Toumi M., Bousquet P-J. et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 min can predict fluid responsiveness // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115. – P. 541–547.
38. Myatra S.N., Monnet X., Teboul J.L. Use of "tidal volume challenge" to improve the reliability of pulse pressure variation // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21. – P. 5–6.
39. Ornstein E., Eidelman L.A., Drenger B. et al. Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss // *J. Clin. Anesth*. – 1998. – Vol. 10. – P. 137–140.
40. Osman D., Ridet C., Ray P. et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge // *Crit. Care Med*. – 2007. – Vol. 35. – P. 64–68.
41. Patterson S.W., Starling E. H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles // *J. Physiol*. – 1994. – Vol. 48. – P. 357–379.
42. Perel A., Pizov R., Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage // *Anesthesiology*. – 1987. – Vol. 67. – P. 498–502.
43. Preisman S., DiSegni E., Vered Z. et al. Left ventricular preload and function during graded haemorrhage and retransfusion in pigs: analysis of arterial pressure waveform and correlation with echocardiography // *Br. J. Anaesth*. – 2002. – Vol. 88. – P. 716–718.
44. Preisman S., Kogan S., Berkenstadt H. et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators // *Br J Anaesth*. – 2005. – Vol. 95. – P. 746–755.
45. Rex S., Brose S., Metzelder S. et al. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery // *Br. J. Anaesth*. – 2004. – Vol. 93. – P. 782–788.
46. Silva S., Jozwiak M., Teboul J.-L. et al. End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med*. – 2013. – Vol. 41. – P. 1692–1701.
47. Sirvent J.-M., Ferri C., Baro A. et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality // *Am. J. Emerg. Med*. – 2015. – Vol. 33. – P. 186–189.
48. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 45. – P. 486–552.
49. Tavernier B., Makhotine O., Lebuffe G. et al. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension // *Anesthesiology*. – 1998. – Vol. 89. – P. 13–21.
25. Michard F, Teboul J.L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*, 2000, vol. 121, pp. 200-208.
26. Monge Garcia M.I., Gil Cano A., Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, pp. 15.
27. Monge Garcia M.I., Gil Cano A., Gracia Romero M. et al. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO₂ pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann. Intens. Care*, 2012, vol. 2, pp. 9.
28. Monnet X., Bataille A., Magalhaes E. et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intens. Care Med*, 2013, vol. 39, pp. 93-100.
29. Monge Garcia M.I., Romero M.G. et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 1-11.
30. Monge Garcia M.I., Guijo González P., Gracia Romero M. et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intens. Care Med*, 2015, vol. 41, pp. 1247-1255.
31. Monnet X., Rienzo M., Osman D. et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit. Care Med*, 2006, vol. 34, pp. 1402-1407.
32. Monnet X., Jabot J., Teboul J.L. et al. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intens. Care Med*, 2009, vol. 35, pp. 85-90.
33. Monnet X., Osman D., Ridet C. et al. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit. Care Med*, 2009, vol. 37, pp. 951-956.
34. Monnet X., Bleibtreu A., Ferré A. et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit. Care Med*, 2012, vol. 40, pp. 152-157.
35. Monnet X., Teboul J.L. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, pp. 217.
36. Monnet X., Marik P.E., Teboul J.L. Prediction of fluid responsiveness: an update // *Ann. Intens. Care*, 2016, vol. 6, pp. 111.
37. Muller L., Toumi M., Bousquet P.J. et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 min can predict fluid responsiveness. *Anesthesiology*, 2011, vol. 115, pp. 541-547.
38. Myatra S.N., Monnet X., Teboul J.L. Use of "tidal volume challenge" to improve the reliability of pulse pressure variation. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 5-6.
39. Ornstein E., Eidelman L.A., Drenger B. et al. Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss. *J. Clin. Anesth*, 1998, vol. 10, pp. 137-140.
40. Osman D., Ridet C., Ray P. et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit. Care Med*, 2007, vol. 35, pp. 64-68.
41. Patterson S.W., Starling E.H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J. Physiol*, 1994, vol. 48, pp. 357-379.
42. Perel A., Pizov R., Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*, 1987, vol. 67, pp. 498-502.
43. Preisman S., DiSegni E., Vered Z. et al. Left ventricular preload and function during graded haemorrhage and retransfusion in pigs: analysis of arterial pressure waveform and correlation with echocardiography. *Br. J. Anaesth*, 2002, vol. 88, pp. 716-718.
44. Preisman S., Kogan S., Berkenstadt H. et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br. J. Anaesth*, 2005, vol. 95, pp. 746-755.
45. Rex S., Brose S., Metzelder S. et al. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br. J. Anaesth*, 2004, vol. 93, pp. 782-788.
46. Silva S., Jozwiak M., Teboul J.L. et al. End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med*, 2013, vol. 41, pp. 1692-1701.
47. Sirvent J.M., Ferri C., Baro A. et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am. J. Emerg. Med*, 2015, vol. 33, pp. 186-189.
48. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care*, 2017, vol. 45, pp. 486-552.
49. Tavernier B., Makhotine O., Lebuffe G. et al. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*, 1998, vol. 89, pp. 13-21.

50. Wiesenack C., Fiegl C., Keyser A. et al. Continuously assessed right ventricular end-diastolic volume as a marker of cardiac preload and fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9. – P. 226–233.
51. Yang X., Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1–13.
52. Zhang Z., Lu B., Sheng X. et al. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis // *J. Anesth.* – 2011. – Vol. 25. – P. 904–916.
53. Zhang L., Chen Z., Diao Y. et al. Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30. – P. 860.
50. Wiesenack C., Fiegl C., Keyser A. et al. Continuously assessed right ventricular end-diastolic volume as a marker of cardiac preload and fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Crit. Care*, 2005, vol. 9, pp. 226-233.
51. Yang X., Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 1-13.
52. Zhang Z., Lu B., Sheng X. et al. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J. Anesth.*, 2011, vol. 25, pp. 904-916.
53. Zhang L., Chen Z., Diao Y. et al. Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*, 2015, vol. 30, pp. 860.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Северный государственный медицинский университет,
163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.

Ильина Яна Юрьевна

аспирант кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: yana.ilyina@mail.ru

Кузьков Всеволод Владимирович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: v_kuzkov@mail.ru

Фот Евгения Владимировна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ev_fot@mail.ru

Смёткин Алексей Анатольевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: anesth_sm@mail.ru

Киров Михаил Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000

Yana Yu. Ilyina

Post Graduate Student of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
E-mail: yana.ilyina@mail.ru

Vsevolod V. Kuzkov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: v_kuzkov@mail.ru

Evgeniya V. Fot

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: ev_fot@mail.ru

Aleksey A. Smetkin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: anesth_sm@mail.ru

Mikhail Yu. Kirov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com

ГЕНОМНАЯ МЕДИЦИНА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

П. И. МИРОНОВ¹, А. У. ЛЕКМАНОВ²

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, Россия

²НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Обзор литературы посвящен одной из актуальных проблем современной интенсивной терапии – персонализированной терапии сепсиса. Приведено современное определение понятия геномики, и проведен анализ имеющихся по данной проблеме данных, обсуждены преимущества и недостатки такого подхода в интенсивной терапии. Особое внимание уделено перспективам использования генетических биомаркеров в оценке тяжести состояния и прогноза исхода при сепсисе.

Ключевые слова: персонализированная медицина, сепсис, геномика, оценка тяжести состояния

Для цитирования: Миронов П. И., Лекманов А. У. Геномная медицина и персонализированная терапия сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 35-43. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-35-43

GENOMIC MEDICINE AND PERSONALIZED MANAGEMENT OF SEPSIS

P. I. MIRONOV¹, A. U. LEKMANOV²

¹Bashkirsky State Medical University, Ufa, Russia

²Research Institute of Children's Surgery by N. I. Pirogov Russian Research Institute Medical University, Moscow, Russia

The review is devoted to one of the most critical issues of modern intensive care – personalized management of sepsis. The current definition of genomics has been given, and data available on the above issue have been analyzed, advantages and limitations of this approach in the intensive care have been discussed. The special emphasis is put on the prospect of using genetic biomarkers for sepsis severity score and prediction of sepsis outcome.

Key words: personalized medicine, sepsis, genomics, severity score

For citations: Mironov P.I., Lekmanov A.U. Genomic medicine and personalized management of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 35-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-35-43

Каждый человек по-разному реагирует на стресс, окружающую среду, болезнь и на медицинские процедуры. Во многом это связано с его генетикой. Геном человека может содержать от 20 000 до 23 000 генов. Более 99% последовательности ДНК идентичны у всех людей. Индивидуальные различия, свойственные оставшемуся 1% генома, помогают объяснить эти различия. Разные лица могут иметь небольшие изменения в определенных генах, и некоторые люди могут иметь гены, которых у других нет. Эта информация может использоваться для прогноза реакции пациента на те или иные лекарственные средства, для диагностики конкретного заболевания или оценки потенциальной предрасположенности к его развитию у индивидуума [16].

Ученые продолжают находить все новые способы выявления тонких генных различий, вызывающих большую разницу в состоянии здоровья. Это понимание может привести к определению более эффективных способов профилактики, диагностики и лечения многих заболеваний. Геномная медицина описывает эти усилия. Геномная медицина – это своеобразная смесь между генетикой и традиционной доказательной медициной в классическом понимании. На настоящем этапе ее главная цель – разработка и проведение диагностических тестов, позволяющих установить риск развития, прогноз заболевания и выявить новые методы лечения известных болезней [National Institutes of Health [www.nih.gov/about/discovery/technology/personalmed.](http://www.nih.gov/about/discovery/technology/personalmed.htm)

htm]. В сущности, это «адаптация терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретное лечение» [http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf].

Хотя геномная медицина находится в самом начале своего развития, ей уже удалось достигнуть определенных успехов в некоторых областях медицины (например, при оценке повышенного риска развития рака молочной железы у женщин на основе изучения мутации гена *BRCA*, раннего обнаружения лиц с мутациями в генах, которые повышают риск рака толстой кишки, в прогнозе болезни мутация некоторых генов может предотвратить внезапную сердечную смерть при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, некоторые специфические мутации связаны с более высокой вероятностью выживания для определенных типов рака легких и лейкоза) [National Institute of General Medical Sciences www.nigms.nih.gov/Research/FeaturedPrograms/PGRNBackground/pgrn_faq.htm].

В клинической медицине эта концептуальная парадигма идентифицирована как «персонализированная медицина». Концепция персонализированной медицины поддерживается большинством стран на государственном уровне. Ее основу составляют геномные исследования. Решающим шагом

в создании персонализированной медицины стала расшифровка генома человека. С ее реализацией появилась возможность получать информацию об индивидуальных биологических особенностях конкретного пациента, что позволяет прогнозировать характер возникновения и течения заболевания, а также реакцию индивидуума на определенные виды лечения [19, 30].

Трудности внедрения геномной медицины при сепсисе

Сепсис и генетика уже очень давно являются неразрывными. Согласно биографическим данным, в семье Луи Пастера трое из пяти детей умерли от «лихорадки» за период с 1859 по 1866 г. И только в 1877 г. Пастер предложил микробную теорию развития воспалительных заболеваний [49]. Микробная теория объясняет возникновение инфекционного заболевания, однако она не отвечает на вопрос о различиях в заболеваемости лиц, живущих в одинаковом микробном окружении.

Очевидно, что развитие инфекции является взаимообусловленным процессом, включающим средовые (внешние), а также генетические и иммунные (внутренние) факторы. Причем важна как генетика патогена, так и генетика хозяина. Геномная медицина в ее нынешнем понимании – это попытки интегрировать клинический фенотип пациента с его молекулярно-генетическими данными, чтобы определить наиболее выгодный для него вид лечения. Это работа по интеграции клинических, генетических и патобиологических данных, связанных с ответом на лечение для классификации различных подтипов одного и того же заболевания. Однако процесс разработки и сертификации биомаркеров для идентификации подтипов сепсиса является длительным и трудоемким как с научной, так и нормативной и коммерческой точек зрения. Несмотря на наличие более 1 000 публикаций о генетических детерминантах сепсиса, это пока не привело к появлению диагностического теста, помогающего определиться с тактикой лечения больного [34].

Большинство рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), которые были посвящены таргетной терапии сепсиса, проводили либо на очень гетерогенной популяции больных, либо, наоборот, с использованием очень жестких критериев включения (в зависимости от степени полиорганной недостаточности или наличия септического шока), или в условиях отсутствия технологий для точной классификации сепсиса на молекулярном уровне [7, 27].

Кроме того, известно, что, помимо индивидуальных особенностей ответа макроорганизма на инфекцию, часть микроорганизмов характеризуется высокой способностью к модуляции своего генома и, соответственно, эффективно развивающейся антибиотикорезистентностью. Это обеспечивает индивидуальные генетически детерминированные различия в терапевтическом ответе на антиинфекционные препараты. То есть фармако-

генетические исследования могут в перспективе помочь в подборе индивидуальных препаратов и их дозировок для лучшего обеспечения терапевтического ответа при сепсисе. Причем учет фармакогенетических факторов уже внедряется в рутинную клиническую практику США. На сайте FDA, по данным на 01.05.2016 г., уже опубликован список из 160 препаратов, для которых рекомендуется генетическое тестирование до начала их приема [<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/farmacogenetics/usm083378.htm>].

Понятно, что существуют принципиальные различия между хроническими заболеваниями, такими как рак и астма (где получены наиболее значимые успехи при использовании молекулярно-биологических маркеров), и таким острым состоянием, как сепсис. При сепсисе биомаркеры должны быть определены в течение нескольких часов с момента поступления больного в клинику, в отличие от хронических заболеваний, когда они могут быть идентифицированы в течение нескольких дней или недель. Это ограничивает применение потенциально передовой диагностической стратегии, такой как экспрессия генов на микрочипах.

Недавние ретроспективные исследования предполагают, что на основе анализа экспрессии генов (Nanostring технологии) можно не только дифференцировать сепсис от клинически сходных неинфекционных состояний, но и выделять определенные его подтипы, а также оценить, насколько отличаются эти подтипы больных по чувствительности на различные процедуры, в частности на кортикостероидную терапию [10, 46]. Но пока эта концепция остается сложной для клинической реализации в проспективных моделях.

Причем за последнее десятилетие стало ясно, что иммунология и клиническое течение сепсиса слишком неоднозначны, чтобы просто рассматривать их как индуцированную гипертрофическим ответом полиорганную недостаточность. Стало очевидно, что про- и противовоспалительный ответ формируются одновременно [12, 21].

В 2016 г. консенсусом экспертов предложены новое определение сепсиса и новые критерии его диагностики (Сепсис-3) [38]. Однако это определение также страдает от тех же ограничений, что и более старые дефиниции: отсутствие адекватных диагностических инструментов, позволяющих отличить стерильное воспаление от инфекции в дебюте заболевания. Клинические последствия этого могут быть фатальными, так как отсрочка применения антибиотиков даже на 1 ч увеличивает риск смертности от сепсиса [13], в то же время как социальные последствия из-за приема антибиотиков неизвестны [20].

Возможно, что идентификация сепсиса на основании признаков органной дисфункции позволяет в большей степени сконцентрироваться на конкретной патологии определенного пациента. И это позволяет подобрать терапию на основании кли-

нической картины, но в соответствии со стандартами персонализированной медицины [13]. Хотя, по мнению S. O. Simpson, полный отказ от критериев системного воспалительного ответа и ориентация на органную дисфункцию могут отодвинуть начало эффективной терапии и ухудшить выживаемость и, может быть, изменение клинического определения сепсиса не приведет к существенному снижению смертности [36].

Это особенно заметно при анализе положений Surviving Sepsis Campaign, 2016 [39]. Новая терминология добилась облегчения стратификации больных с высоким риском гибели (дихотомный подход), но пока не предлагает оценочных инструментов для идентификации пациентов с высокой степенью риска развития органной дисфункции при инфекционно-воспалительном процессе. Шкала q-SOFA даже самими разработчиками представляется как очень вероятностная система, требующая дальнейшей клинической апробации [38].

Скорее всего, в недалеком будущем, когда наши познания о клеточном метаболизме расширятся, нам придется снова объединить эти процессы в одну линейку диагностического и лечебного воздействия, лишь разграничив во времени, основываясь на данных мониторинга инфекции. В этом вопросе очень перспективным представляется поиск новых геномных биомаркеров, по которым можно отличить сепсис от стерильного воспаления.

Подходы к реализации геномной медицины в лечении сепсиса

Именно недостаток фундаментальных исследований, позволяющих идентифицировать точки приложения для поиска инструментов оценки прогноза сепсиса, явился одной из причин того, что новые рекомендации по терминологии и интенсивной терапии сепсиса требуют дальнейшей валидации.

Реалии современной медицины таковы, что клиническая диагностика, в частности инструментальная (например, различные виды томографии), является существенно более персонализированной и направленной на контакт клинициста с каждым конкретным пациентом, чем лабораторные методы исследования. Обычно лабораторные тесты рассматривают одну или несколько групп показателей, очень разнородных клинически, и вводят жесткие критерии «отсечения» для того или иного биомаркера. При переходе лабораторной диагностики заболеваний в русло персонализированной медицины перспективными инструментами являются геномные и постгеномные технологии.

Традиционной и широко апробированной технологией геномных исследований является оценка значимости обнаруживаемых индивидуальных единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в анализируемых генах для сравнения частоты их встречаемости между здоровыми лицами и группами больных. Прогностическую ценность обнаруживаемых SNP оценивают по коэффициенту риска (oddsratio, OR), указывающему, во сколько раз

чаще данный маркер встречается у больных, чем в популяции в целом. Установлено более 2 400 SNP, статистически значимо ассоциированных с заболеваниями с высокими OR [6]. Однако клиническая значимость выявленных ассоциаций представляется неоднозначной.

Неудивительно в этой связи, что исследовательский интерес сместился в настоящее время к поиску максимально точных, воспроизводимых и доступных технологий оценки прогноза течения инфекции. Именно в данном направлении наиболее востребованы сейчас достижения геномной медицины. В последние годы изменилась концепция поиска геномных маркеров инфекции – от изучения значимости простых нуклеотидных замен отдельных генов к изучению экспрессии генов и выделения на этой основе комплекса генов, возможно, ответственных за этот процесс. Факт существования отличий в экспрессии генов (митохондриальных, иммунного ответа, воспаления) у пациентов с сепсисом и здоровых лиц доказан уже более 10 лет назад [8]. Однако эти данные довольно сложно использовать в клинических целях, так как они не интегрированы с реальной клинической практикой. В настоящее время перед геномной медициной стоит вопрос о создании более точных, чем уже используемые шкалы оценки тяжести состояния, оценочных систем прогноза и тяжести инфекции.

Масштабное полногеномное секвенирование, транскриптомика, протеомика, микробиомика и метаболомика в сочетании с широким распространением реализации электронных медицинских карт привели к появлению огромного количества индивидуальных данных о состоянии здоровья человека. Реализация параметров контроля качества при слиянии и извлечении значимой информации от экспоненциально растущего набора данных представляет огромную проблему, и она привела к появлению понятия «большие данные» [26].

Внедрение в клиническую практику данной концепции – это очередная революция в области здравоохранения, которая требует переоценки всей системы доказательной медицины. Термин «большие данные» относится к информации, собранной в большом масштабе, обеспечивающей новые подходы и идеи в оценке ее полезности.

Большие данные предоставляют определенные возможности в развитии клинической медицины путем генерации и распространения новых знаний, которые обеспечивают реальное внедрение элементов персонализированной медицины в стандартную практику здравоохранения [43].

В настоящее время создание больших баз данных реализуется в таких проектах, как «Геном человека» (www.genome.gov), Энциклопедия элементов ДНК (проект по определению всех функциональных элементов в геноме человека www.encodeproject.org), 1000Genomes (www.1000genomes.org), Международный проект hap-картирования (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), Национальная медико-хирургиче-

ская программа улучшения качества (<http://site.acsnsqip.org>), а также менее объемного, но очень значимого для исследователей сепсиса проекта, посвященного воспалению и ответу макроорганизма на повреждение (www.gluegrant.org). Сеть была создана в сентябре 2007 г. При этом создатели проекта Gluegrant представили очень амбициозные планы своего развития. Они считают, что геномика и вычислительная техника существенно ускорят прогресс здравоохранения в течение ближайших 10 лет. В ближайшие 5 лет произойдет резкое расширение диагностических тестов для существующего заболевания, будут идентифицированы дискретные молекулярные аспекты основных заболеваний (этап I). В следующие 5–10 лет (этап II) ожидают увеличения количества биомаркеров заболеваний, полученных путем эффективного математического анализа молекулярных баз данных болезней, фармакогенетических маркеров и новых способов визуализационной динамической оценки функций организма (www.gluegrant.org).

Информация, представленная в базе данных, уже сейчас эффективным образом изменяет непосредственные границы технологических возможностей здравоохранения. Национальный Институт здоровья США считает концепцию больших данных приоритетным направлением исследований и создает возможности финансирования этого проекта (<http://bd2k.nih.gov/#sthash.hxjXbQ3y.dpbs>) для преодоления основных проблем в использовании больших сведений: обеспечение установочными данными и программными средствами, облегчение доступа к ним, стандартизация форм данных и метаданных, организация, управление и обработка биомедицинских больших данных, разработка новых методов анализа и интеграции медико-биологических данных, обучение заинтересованных лиц. Достижение этих целей в конечном итоге может привести к регулярному использованию больших данных в клинических условиях и будет способствовать как улучшению оценки генетического риска для профилактики, диагностики, лечения ряда заболеваний, так и доступности геномной медицины (<https://emerge.mc.vanderbilt.edu/>).

Существующие инструменты для клинической стратификации риска сепсиса включают использование шкал оценки степени тяжести, таких как APACHE или SOFA, а также измерение уровня лактата в крови. Но они не способны адекватно оценить дисрегуляцию ответа пациента на инфекцию [35].

Молекулярное определение степени тяжести реакции макроорганизма при сепсисе обеспечит несколько преимуществ. Во-первых, повышение точности в прогнозировании сепсиса позволит улучшить клиническое лечение посредством соответствующего аргументированного обоснования объема ресурсов на лечение конкретного больного. Во-вторых, более точные оценки прогноза позволят найти консенсус между предпочтениями пациента и врача в плане целесообразности применения агрес-

сивных инвазивных вмешательств. В-третьих, молекулярное фенотипирование пациентов с сепсисом имеет хороший потенциал для улучшения результатов клинических испытаний при сепсисе по двум критериям: отбор пациентов и валидность оценки ожидаемых коэффициентов летальности [1, 4].

Еще в 2015 г. D. В. Knox et al. сообщили о новом подходе к персонализированной медицине у пациентов с сепсисом [18]. Используя открытие компьютер-ориентированного вычислительного метода, сосредоточенного на самоорганизации картирования данных и сведений о характере имеющихся у пациента проявлений органной недостаточности, ими были выделены четыре группы больных сепсисом с различными комбинациями и тяжестью полиорганной недостаточности. После того как кластеры были выявлены, они установили, что распределение кластеров независимо ассоциировано с исходами сепсиса. Хотя можно сказать, что они идентифицировали суррогатные точки оценки тяжести болезни, авторы приводят убедительные аргументы, что в их случае это совершенно не так. В сущности, авторы элегантно представили, что не все структуры сепсиса или полиорганной недостаточности одинаковы и, возможно, требуются более передовые вычислительные методы для выделения этих важных нюансов.

Возможность количественной оценки молекулярного профиля реакции хозяина на инфекцию уже подтверждена проспективно [13, 38], но еще недостаточно валидизирована в клинических условиях. Хотя результаты ряда исследований по полногеномному транскриптомному профилированию индивидуумов для стратификации по риску развития сепсиса [2, 11, 40, 46] позволили заключить, что более тяжелое течение инфекции сопровождается гиперэкспрессией нейтрофильных протеаз, адаптивного иммунного истощения и общей глубокой иммунной дисрегуляцией [28, 29, 44, 45].

Новые подходы к оценке тяжести состояния больного сепсисом

Плохой исходный физикальный статус является важным предиктором гибели пациентов отделений интенсивной терапии [3, 32]. В этой связи прогнозирование летальности – неотъемлемый компонент медицины критических состояний. Первый аргументированный и высоковалидный оценочный инструмент (шкала APACHE) был представлен еще в 1981 г. [17].

Ограничения существующих шкал оценки тяжести состояния (ОТС) недавно продемонстрированы в работе H. Wongetal – у детей с септическим шоком при одинаковой оценке тяжести состояния по шкале PRISM (11 баллов) имелись достоверные различия в развитии летального исхода в зависимости от геномного ответа организма на инфекцию [46]. Все это свидетельствует о том, что современная методология усовершенствования шкал ОТС не представляется возможной без использования достижений клинической генетики. Причем история повторяет-

ся. Так же, как и разработка классических формализованных балльных оценочных систем, которая более 35 лет назад осуществлялась с учетом комплекса физиологических переменных, разработка оценочных систем нового поколения требует учета комплекса генных маркеров. В последние несколько лет были разработаны и являются коммерчески доступными более десятка подобных наборов [7].

В начале 2017 г. вышла работа Т. Е. Sweeney и Р. Khtri, анализирующая три обоснованные группы моделей для прогнозирования 30-дневной смертности на основе профилей экспрессии генов (NCBIGEO, EMBL-EBI, ArrayExpress). Они продемонстрировали суммарный AUROC в пределах 0,765–0,89. Сочетание оценки экспрессии генов с предварительными клиническими способами оценки степени тяжести (APACHEII, SOFA) на основе прогностических моделей привело к значительному улучшению прогнозирования 30-дневной летальности ($p < 0,01$) [41]. Авторы продемонстрировали, что пациенты с сепсисом могут быть стратифицированы по риску развития летального исхода на основе их профиля генной экспрессии. Общая производительность данных предикторов в сочетании с клинической оценкой тяжести состояния была значительно выше, чем при изолированном использовании шкал оценки тяжести состояния. Эти модели экспрессии генов отражают базовое состояние биологического ответа пациента и потенциально могут служить в качестве ценного клинического анализа для прогноза и для определения риска развития дисфункций, ответственных за сепсис. Эти результаты являются ориентиром для будущих прогностических разработок в области диагностики септических осложнений с позиций «Сепсис-3».

Чуть позже Т. Е. Sweeney et al. проведен анализ информационной ценности еще трех генных сетов: 11-генный набор SepsisMetaScore, соотношение FAIMS3/PLAK8 (молекула, тормозящая ФАС ассоциированный апоптоз-плацента-специфический фосфолипаза А2 группы 8) и SeptocyteLab (PLAC8 + лизосомальный ассоциированный мембранный белок 1 + фосфолипаза А2 группа VII [PLA2G7] + карциноэмбриональный антиген-связанные молекулы адгезии), которые были протестированы у пациентов с различной тяжестью и локализацией инфекции [42]. Относительно пациентов с инфекцией площадь под характеристической кривой (AUCROC) составила для набора MetaScore – 0,82 (диапазон 0,73–0,89), для набора FAIMS3/PLAC8 – 0,78 (диапазон 0,49–0,96) и лаборатории Septocyte – 0,73 (диапазон 0,44–0,90). Таким образом, набор Septocyte показал худшую производительность в отношении диагностики инфекций [42].

Однако для их реального применения в клинической практике необходимы дальнейшие проспективные проверки данных генов с учетом клинической симптоматики заболевания на момент забора образцов крови. С учетом повышения точности молекулярного профилирования реакции хозяина

на инфекцию эти тесты, вероятно, станут важной составной частью инструментов клинической диагностики и лечения сепсиса.

В связи с тем, что экспрессия генов имеет возраст-зависимые характеристики, Н. Wong et al. разработали педиатрическую модель геномной диагностики риска развития летального исхода у детей с сепсисом PERSEVERE, состоящую из пяти генетических маркеров. Ее специфичность 75% (68–82%), позитивная предсказательная способность 34% (22–47%), негативная предсказательная способность 97% (91–99%). Площадь под ROC-кривой 0,81 (0,70–0,92). Контроль – оценка по шкале PRISM [47]: недавно авторы сообщили о дополнительном усовершенствовании этой оценочной системы с достижением площади под ROC-кривой до уровня 0,90 (0,85 до 0,95) [48]. Кроме того, имеются три работы по оценке информационной ценности в диагностике сепсиса у детей геномной системы FAIMS3/PLAK8 (с AUC ROC 0,95, 0,98 и 0,99) и две работы с набором SepsisMetaScore (с AUC ROC 0,97) [41].

Перспективы развития геномной медицины

Подходы, которые на практике позволят бороться с геномными болезнями, возникли совсем недавно и в настоящее время стремительно развиваются. Сам метод называется геномным редактированием, и его появление связано с развитием технологии CRISPR-Cas. Эта технология пришла из мира бактерий, которые используют CRISPR–Cas-системы для борьбы с вирусами [9].

В ходе эволюции бактерии «придумали», как узнавать генетический материал вируса за счет комплементарного взаимодействия цепей нуклеиновых кислот, ДНК и РНК. CRISPR–Cas-системы бактерий используют короткие молекулы нуклеиновой кислоты, так называемые CRISPR РНК, для очень точного узнавания комплементарных участков ДНК вирусов. Узнаются участки длиной около 20 нуклеотидов, и само узнавание очень точное: необходимо полное соответствие последовательности CRISPR РНК и участка ДНК вируса. После того, как ДНК вируса опознана, с помощью специальных Cas-белков в вирусную ДНК в месте узнавания будет введен двухцепочечный разрыв. Таким образом вирус будет инактивирован [14].

Оказалось, что такой же процесс можно организовать и в клетках высших организмов, например человека. Если взять Cas-белок бактерии, ввести его в клетку млекопитающего, а затем в эту же клетку ввести CRISPR РНК, последовательность которой точно соответствует какой-то измененной копии человеческого гена, то этот участок будет опознан по принципу комплементарного узнавания. Затем, так же как в случае инфекции бактерии вирусом, в копию гена, которая соответствует CRISPR РНК, будет внесен двухцепочечный разрыв. Очень важно, чтобы разрыв произошел в строго определенном месте. Это связано с тем, что каждый из нас содержит два набора генов от каждого из родителей. Предста-

вим себе ситуацию, что в копии гена, полученной от отца, есть мутация, которая приводит к какому-то генетическому заболеванию. При этом материнский ген совершенно нормальный. Так вот, если мы можем расщепить «неправильную» отцовскую копию в том месте, где произошла мутация, то клетка автоматически залечит разрыв, используя оставшуюся здоровую копию как шаблон. То есть если плохая копия расщепилась, то по другой хорошей копии можно все восстановить. Такой процесс залечивания разрывов ДНК носит название «репарация». Именно на этом подходе основана геномная медицина: сначала вносим прицельный разрыв в определенном месте гена, изменение которого привело к каким-то нежелательным последствиям, а потом в результате процесса репарации излечиваем разрыв, одновременно редактируя репарируемую последовательность. Очевидно, что центральную роль здесь играет CRISPR–Cas-система, которая с помощью РНК-гида позволяет ввести разрыв в любое интересующее исследователя или медика место генома.

CRISPR–Cas-системы и их роль в жизни бактерий были открыты в 2007 г. Первые статьи о том, что эти бактериальные системы защиты могут применяться для редактирования клеток высших организмов, появились в начале 2013 г. А уже в 2015 г. стало известно, что сделаны первые попытки частичного редактирования эмбриона человека [22, 23].

Но почти во всех клетках присутствует большое количество дополнительных генетических изменений. Новые мутации возникают в самых разных участках генома и не имеют никакого отношения к той болезни, от которой хотелось бы избавиться. Это называется неспецифическая активность. К сожалению, это большая проблема, бороться с которой, по-видимому, будет очень сложно. Связана она с самой природой комплементарных взаимодействий: несмотря на то что в целом узнавание CRISPR РНК ДНК-мишени очень точное, в огромном (по бактериальным меркам) геноме высших организмов всегда найдутся очень похожие последовательности, которые тоже будут узнаваться CRISPR–Cas-системой, пусть и с меньшей эффективностью. Но зато таких не вполне совпадающих последовательностей может быть много. И они тоже будут расщепляться, вызывая процессы репарации в нежелательных местах, что будет приводить к повышенной частоте возникновения мутаций [22, 23].

Еще одним важным следствием развития геномной медицины является тот факт, что она противостоит существующей практике планирования и проведения РКИ. Как только традиционные РКИ становятся ориентированными на более однородную группу пациентов, возникают проблемы огра-

ничения объема выборки испытуемых и необходимости более длительного проведения исследования. При этом совершенно не ясно, компенсируются ли потери в статистической мощности работы пользой в точности оценки лечебного эффекта вмешательства в изучаемой популяции больных? Все это свидетельствует о том, что в ближайшее время в рамках РКИ должны будут использоваться совершенно новые дизайны исследований [25].

Заключение

Вдохновленные прогрессом геномики и анализа больших объемов данных, клиницисты все чаще преподносят персонализированную медицину как новую грандиозную парадигму современной медицины. Недавно обсуждалась ее потенциальная роль в интенсивной терапии. Ход дискуссии свидетельствует о возможности широкомасштабного изменения клинической практики лечения сепсиса при ее внедрении [5, 31, 33, 37]. Уже сейчас, благодаря внедрению новых клиничко-инструментальных и лабораторных методов, мы можем больше знать об особенностях больных сепсисом, выделить определенные подгруппы и, продвигаясь далее, дойти до точки, когда эта подгруппа состоит из одного пациента. Это и есть истинная персонализированная медицина [15].

Важным прикладным трендом современной медицины критических состояний является разработка прикроватных систем оценки прогноза исхода заболевания. Характер развития клинической медицины свидетельствует о том, что, вероятно, в ближайшее десятилетие наиболее востребованной системой оценки тяжести и прогноза больного сепсисом явится шкала, учитывающая, наряду с вариабельностью физиологических параметров организма пациента, хотя бы одну характеристику генотипа индивидуума.

Несмотря на то что в настоящее время основные усилия персонализированной медицины направлены на тестирование клинической значимости вариантов одного и того же гена (генетический полиморфизм) или комплекса генов, а также на их ассоциированность с модуляцией течения заболеваний и характером ответа на лечение, есть много других подходов к совершенствованию этой развивающейся парадигмы [6]. Основными задачами для прогресса в этом направлении является не только обнаружение новых подтипов сепсиса, но и разработка диагностических тестов, удовлетворяющих потребности в экстренном решении вопросов рационализации таргетной терапии септических больных [24].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 757–759.
2. Almansa R., Heredia-Rodríguez M., Gomez-Sanchez E. et al. Transcriptomic correlates of organ failure extent in sepsis // *J. Infect.* – 2015. – Vol. 70, № 4. – P. 445–456.
3. Bagshaw S. M., McDermid R. C. The role of frailty in outcomes from critical illness // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 496–503.
4. Bermejo-Martin J. F., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D. et al. Characterising Systemic Immune Dysfunction Syndrome (SIDS) to fill in the gaps of SEPSIS-2 and SEPSIS-3 definitions // *Chest* 2017(Accepted).
5. Buchman T. G., Billiar T. R., Elster E. et al. Precision medicine for critical illness and injury // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – P. 1635–1638.
6. Chan I. S., Ginsburg G. S. Personalized medicine: progress and promise // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 12. – P. 217–244.
7. Cohen J., Vincent J. L., Adhikari N. K. et al. Sepsis: A roadmap for future research // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 581–614.
8. Collins F. S., Varmus H. A new initiative on precision medicine // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 793–795.
9. Cong L., Ran F. A., Cox D. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems // *Science*. – 2013.–Vol. 339. – P. 819–823.
10. Cuenca A. G., Gentile L. F., Lopez M. C. et al. Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 1175–1185.
11. Davenport E. E., Burnham K. L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 259–271.
12. Delano M. J., Ward P. A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126, № 1. – P. 23–31.
13. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1749–1755.
14. Gaj T., Gersbach Ch. A., Barbas C. F. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering // *Trends in Biotechnology*. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 397–404.
15. Gattinoli L., Tonetti T., Quintel M. Improved survival in critically ill patients: are large RCTs more useful than personalized medicine? We are not shure // *Intens. Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 11. – P. 1781–1783.
16. Goodman D. M., Livingston E. H. Genomic Medicine // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 14. – P. 1544.
17. Knaus W. A., Zimmerman J. E., Wagner D. P. et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system // *Crit. Care Med.* – 1981.– Vol. 9, № 8. – P. 591–597.
18. Knox D. B., Lanspa M. J., Kuttler K. G. et al. Phenotypic clusters within sepsisassociated multiple organ dysfunction syndrome // *Intens. Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 814–822.
19. Lander E. S., Linton L. M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature* – 2001. – Vol. 409. – P. 860–921.
20. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al: Antibiotic resistance-the need for global solutions // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1057–1058.
21. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J. G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187, № 12. – P. 1287–1293.
22. Li R., Fang L., Tan Sh. Type I CRISPR-Cas targets endogenous genes and regulates virulence to evade mammalian host immunity // *Cell. Research*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1273–1287.
23. Liang P., Xu Y., Zhang X. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripnuclear zygotes // *Protein Cell*. – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 363–372.
24. Maslove D. M., Wong H. R. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations // *Trends Mol. Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 204–213.
25. Maslove D. M., Lamontagne F., Marshall J. C. et al. A path to precision in the ICU // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21:79. DOI 10.1186/s13054-017-1653-x.
1. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done. *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 757-759.
2. Almansa R., Heredia-Rodríguez M., Gomez-Sanchez E. et al. Transcriptomic correlates of organ failure extent in sepsis. *J. Infect.*, 2015, vol. 70, no. 4, pp. 445-456.
3. Bagshaw S.M., McDermid R.C. The role of frailty in outcomes from critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 496-503.
4. Bermejo-Martin J.F., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D. et al. Characterising Systemic Immune Dysfunction Syndrome (SIDS) to fill in the gaps of SEPSIS-2 and SEPSIS-3 definitions. *Chest*, 2017(Accepted).
5. Buchman T.G., Billiar T.R., Elster E. et al. Precision medicine for critical illness and injury. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, pp. 1635-1638.
6. Chan I. S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2011, vol. 12, pp. 217-244.
7. Cohen J., Vincent J.L., Adhikari N.K. et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, pp. 581-614.
8. Collins F.S., Varmus H. A new initiative on precision medicine. *New Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 793-795.
9. Cong L., Ran F.A., Cox D. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 2013, vol. 339, pp. 819-823.
10. Cuenca A.G., Gentile L.F., Lopez M.C. et al. Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 5, pp. 1175-1185.
11. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, no. 4, pp. 259-271.
12. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J. Clin. Invest.*, 2016, vol. 126, no. 1, pp. 23-31.
13. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, pp. 1749-1755.
14. Gaj T., Gersbach Ch.A., Barbas C.F. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in Biotechnology*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 397-404.
15. Gattinoli L., Tonetti T., Quintel M. Improved survival in critically ill patients: are large RCTs more useful than personalized medicine? We are not shure. *Intens. Care Med.*, 2016, vol. 42, no. 11, pp. 1781-1783.
16. Goodman D.M., Livingston E.H. Genomic Medicine. *JAMA*, 2013, vol. 309, no. 14, pp. 1544.
17. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P. et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit. Care Med.*, 1981, vol. 9, no. 8, pp. 591-597.
18. Knox D.B., Lanspa M.J., Kuttler K.G. et al. Phenotypic clusters within sepsisassociated multiple organ dysfunction syndrome. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, pp. 814-822.
19. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, vol. 409, pp. 860-921.
20. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al: Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, pp. 1057-1058.
21. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J.G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 187, no. 12, pp. 1287-1293.
22. Li R., Fang L., Tan Sh. Type I CRISPR-Cas targets endogenous genes and regulates virulence to evade mammalian host immunity. *Cell. Research*, 2016, vol. 26, pp. 1273-1287.
23. Liang P., Xu Y., Zhang X. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripnuclear zygotes. *Protein Cell*, 2015, vol. 6, no. 5, pp. 363-372.
24. Maslove D.M., Wong H.R. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations. *Trends Mol. Med.*, 2014, vol. 20, pp. 204-213.
25. Maslove D.M., Lamontagne F., Marshall J.C. et al. A path to precision in the ICU. *Crit. Care*, 2017, vol. 21:79. DOI 10.1186/s13054-017-1653-x.

26. Mathias B., Lipori G., Lyle L. et al. Integrating «big data» into surgical practice // *Surgery*. – 2016. – Vol. 159. – P. 371–374.
27. Opal S. M., Dellinger R. P., Vincent J. L. et al. The next generation of sepsis clinical trial designs: what is next after the demise of recombinant human activated protein C? // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1714–1721.
28. Parnell G., McLean A., Booth D. et al. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes // *PLoS One* – 2011. – Vol. 6. – P. e17186.
29. Parnell G.P., Tang B.M., Nalos M. et al. Identifying key regulatory genes in the whole blood of septic patients to monitor underlying immune dysfunctions // *Shock*. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 166–174.
30. Peltonen L., McKusick V. A. Dissecting human disease in the postgenomic era // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 1224–1229.
31. Prescott H. C., Calfee C. S., Thompson B. T. et al. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 194. – P. 147–155.
32. Puthuchery Z. A., Wischmeyer P. Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multidimensional data // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21. – 20 DOI 10.1186/s13054-016-1597-6
33. Rello J., Valenzuela-Sánchez F. Septic shock in the era of precision medicine // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8. – P. 1022–1023.
34. Russell J. A. Genomics and pharmacogenomics of sepsis: so close and yet so far // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 42. – P. 1–4.
35. Shankar-Hari M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 775–787.
36. Simpson S. O. New sepsis criteria: a change we should not make // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, № 5. – P. 1117–1118.
37. Sims C.R., Nguyen T. C., Mayeux P.R. Could biomarker direct therapy for the septic patients? // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2016. – Vol. 357, № 2. – P. 228–239.
38. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
39. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–552.
40. Sweeney T. E., Wong H. R. Risk stratification and prognosis in sepsis: what have we learned from microarrays? // *Clin. Chest Med.* – 2016. – Vol. 37. – P. 209–218.
41. Sweeney T. E., Khatri P. Benchmarking sepsis gene expression diagnostics using public data // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 1–10.
42. Sweeney T. E., Perumal T. M., Henao R. et al. Mortality prediction in sepsis via gene expression analysis: a community approach. bioRxiv. preprint first posted online Dec. 19, 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/095489>
43. Tang B. M. P., McLean A. S., Dawes I. W. et al. Gene-expression profiling in sepsis diagnosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 676–684.
44. Tsalik E. L., Langley R. J., Dinwiddie D. L. et al. An integrated transcriptome and expressed variant analysis of sepsis survival and death // *Genome Med.* – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 111.
45. Wong H. R., Shanley T. P., Sakthivel B. et al. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome // *Physiol. Genomics*. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 146–155.
46. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 309–315.
47. Wong H. R., Weiss S. L., Giuliano Jr. J. S. et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. e86242.
48. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. et al. Improved Risk Stratification in Pediatric Septic Shock Using Both Protein and mRNA Biomarkers: PERSEVERE-XP // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2017 Accepted: March 20, 2017 DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0066OC>
49. Vogel and Motulski's Human Genetics: Problems and Approaches. Springer, 2009.
26. Mathias B., Lipori G., Lyle L. et al. Integrating «big data» into surgical practice. *Surgery*, 2016, vol. 159, pp. 371-374.
27. Opal S.M., Dellinger R.P., Vincent J.L. et al. The next generation of sepsis clinical trial designs: what is next after the demise of recombinant human activated protein C? *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, pp. 1714-1721.
28. Parnell G., McLean A., Booth D. et al. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS One*, 2011, vol. 6, pp. e17186.
29. Parnell G.P., Tang B.M., Nalos M. et al. Identifying key regulatory genes in the whole blood of septic patients to monitor underlying immune dysfunctions. *Shock*, 2013, vol. 40, no. 3, pp. 166-174.
30. Peltonen L., McKusick V.A. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science*, 2001, vol. 291, pp. 1224-1229.
31. Prescott H.C., Calfee C.S., Thompson B.T. et al. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 194, pp. 147-155.
32. Puthuchery Z.A., Wischmeyer P. Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multidimensional data. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, 20 DOI 10.1186/s13054-016-1597-6
33. Rello J., Valenzuela-Sánchez F. Septic shock in the era of precision medicine. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, pp. 1022-1023.
34. Russell J.A. Genomics and pharmacogenomics of sepsis: so close and yet so far. *Crit. Care*, 2016, vol. 42, pp. 1-4.
35. Shankar-Hari M. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 775-787.
36. Simpson S.O. New sepsis criteria: a change we should not make. *Chest*, 2016, vol. 149, no. 5, pp. 1117-1118.
37. Sims C.R., Nguyen T.C., Mayeux P.R. Could biomarker direct therapy for the septic patients? *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2016, vol. 357, no. 2, pp. 228-239.
38. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801-810.
39. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 486-552.
40. Sweeney T.E., Wong H.R. Risk stratification and prognosis in sepsis: what have we learned from microarrays? *Clin. Chest Med.*, 2016, vol. 37, pp. 209-218.
41. Sweeney T.E., Khatri P. Benchmarking sepsis gene expression diagnostics using public data. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, pp. 1-10.
42. Sweeney T.E., Perumal T.M., Henao R. et al. Mortality prediction in sepsis via gene expression analysis: a community approach. bioRxiv. preprint first posted online Dec. 19, 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/095489>
43. Tang B.M.P., McLean A.S., Dawes I.W. et al. Gene-expression profiling in sepsis diagnosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 176, pp. 676-684.
44. Tsalik E.L., Langley R.J., Dinwiddie D.L. et al. An integrated transcriptome and expressed variant analysis of sepsis survival and death. *Genome Med.*, 2014, vol. 6, no. 11, pp. 111.
45. Wong H.R., Shanley T.P., Sakthivel B. et al. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol. Genomics*, 2007, vol. 30, no. 2, pp. 146-155.
46. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 309-315.
47. Wong H.R., Weiss S.L., Giuliano Jr.J.S. et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *PLoS ONE*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. e86242.
48. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N. et al. Improved Risk Stratification in Pediatric Septic Shock Using Both Protein and mRNA Biomarkers: PERSEVERE-XP. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2017, Accepted: March 20, 2017 DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0066OC>
49. Vogel and Motulski's Human Genetics: Problems and Approaches. Springer, 2009.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Миронов Петр Иванович

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО.
450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Лекманов Андершан Умарович

НИИ хирургии детского возраста
ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2.
Тел.: 8 (499) 256-11-87.
E-mail: aulek@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Petr I. Mironov

Bashkirsky State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pediatric Surgery Department
with IDPO Training Course.
3, Lenina St., Ufa, 450000
E-mail: mironovpi@mail.ru

Andershan U. Lekmanov

Research Institute of Children's Surgery by N.I. Pirogov
Russian Research Institute Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Chief Researcher.
2, Taldomskaya St., Moscow, 125412
Phone: +7 (499) 256-11-87.
E-mail: aulek@rambler.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА (часть 1)

А. А. ЗАДВОРНОВ¹, А. В. ГОЛОМИДОВ¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ²¹ГАОУ НО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия²ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Головной мозг представлен тканью с высокой метаболической активностью, и его повреждение приводит к нарушению снабжения кислородом и нутриентами, сопровождающемуся тяжелым жизнеугрожающим состоянием – отеком головного мозга. Отек головного мозга протекает через несколько стадий, каждая из которых имеет уникальные патогенетические механизмы. Стадия цитотоксического отека характеризуется перераспределением жидкости во внутриклеточное пространство. Стадия ионного отека характеризуется функциональным нарушением гематоэнцефалического барьера с перераспределением жидкости в интерстиций. Стадии вазогенного отека и геморрагического преобразования характеризуются анатомическим повреждением гематоэнцефалического барьера. Традиционные методы лечения отека головного мозга, такие как применение диуретиков, гиперосмолярных растворов, гипervентиляции, декомпрессионной краниотомии, не показали эффективности. Современные данные о патофизиологии отека мозга способны открыть перспективные направления его лечения.

Ключевые слова: отек головного мозга, молекулярные механизмы, лечение отека головного мозга

Для цитирования: Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF CEREBRAL EDEMA (part 1)

A. A. ZADVORNOV¹, A. V. GOLOMIDOV¹, E. V. GRIGORIEV²¹Regional Pediatric Clinical Hospital, Kemerovo, Russia²Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

The brain tissue manifests high metabolic activity and its damage results in disorders in oxygen and nutrients supply, accompanied by a severe life-threatening condition, i.e. cerebral edema. There are several stages of cerebral edema and each stage has unique pathogenic mechanisms. At the stage of cytotoxic edema, the fluid is redistributed into intracellular compartment. Ionic edema is characterized by functional disorder of blood-brain barrier with redistribution of fluid into interstitium. Stages of vasogenic edema and hemorrhagic conversion are manifested through anatomic lesions of blood-brain barrier. Traditional management of cerebral edema such as use of diuretic agents, hyperosmolar solutions, hyperventilation, decompressive craniotomy proved to be ineffective. Current data on pathophysiology of cerebral edema can promote discovering new promising treatment methods.

Key words: cerebral edema, molecular mechanisms, management of cerebral edema

For citations: Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 44-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50

Головной мозг представлен тканью с высокой метаболической активностью, для удовлетворения которой этот орган, составляя всего 2% от массы тела, потребляет 20% всего поступающего кислорода и глюкозы [20]. Поражение головного мозга приводит к нарушению поступления кислорода и нутриентов с развитием энергодифицита, сопровождающегося отеком головного мозга (ОГМ) – тяжелого жизнеугрожающего состояния, ухудшающего прогноз заболевания. С середины XX в. по настоящее время используются классические методы коррекции ОГМ, не имеющие серьезной доказательной базы, такие как введение маннитола или гипертонического солевого раствора, гипervентиляция, а в критических случаях – декомпрессионная краниотомия. Прошедшие 30 лет ознаменовались значимыми открытиями в физиологии и патологии обмена жидкости в центральной нервной системе (ЦНС), в том числе сопровождающегося накоплением воды в паренхиме мозга [20]. Это может способствовать пересмотру подходов к терапии ОГМ, основанной на молекулярной биологии транспортных систем воды и электролитов через барьеры головного мозга.

Жидкостные пространства головного мозга

Жидкостный компонент головного мозга представлен четырьмя обособленными пространствами: внутриклеточным – объемом около 1 100 мл; тремя внеклеточными (внутрисосудистое и интерстициальное – объемом около 100 мл, а также цереброспинальная жидкость с содержимым периваскулярных пространств Вирхова – Робина – объемом 150–170 мл). Данные жидкостные пространства разделены друг от друга барьерными системами, способствующими сохранению своего уникального состава, необходимого для наиболее оптимального функционирования нейрональной ткани [20].

Внутрисосудистое пространство представлено кровью, притекающей по артериальному звену кровотока, осуществляющей гематотканевую обмен на капиллярном уровне и оттекающей по венозному звену. Артериальный приток осуществляется внутренней сонной и позвоночной артериями, соединяющимися у основания черепа в виллизиев круг, от которого отходят три крупных (передняя, средняя и задняя мозговые) и множество мелких артерий, проникающих в головной мозг с его поверхности.

Проникающие артерии находятся в воронкообразном углублении поверхности головного мозга (pial funnel, «пиальная воронка»), выстланным мягкой мозговой оболочкой, плотно прилегающей к поверхности полушарий. При этом формируются периваскулярные пространства Вирхова – Робина (ПВП), сопровождающие артерии до капиллярного уровня и заполненные спинномозговой жидкостью (СМЖ) [9]. На уровне капиллярной сети сосудистая стенка начинает плотно прилегать к пограничному глиальному слою и ПВП исчезает. Капиллярная сеть дренируется в венозную систему, также окруженную ПВП и представленную системой глубоких и поверхностных вен головного мозга. Глубокие вены головного мозга дренируются в большую мозговую вену (Галена), поверхностные – выходят на поверхность полушарий головного мозга, дренируясь посредством мостиковых вен и венозных лакун в синусы головного мозга.

Внутрисосудистое пространство выполняет важную функцию снабжения нейрональной ткани кислородом и нутриентами, а также элиминации продуктов метаболизма из головного мозга. Стоит также отметить, что внутрисосудистое пространство головного мозга является единственным водным сектором, способным, в отличие от внутриклеточного пространства и СМЖ, приносить жидкость в интерстициальное пространство головного мозга извне, что играет важную роль при развитии ОГМ.

Интерстициальное пространство заполнено жидкостью, омывающей клеточные элементы и выполняющей функцию резервуара жидкости, электролитов, нутриентов и нейротрансмиттеров для обеспечения нейрональной ткани. Жидкость, электролиты, нутриенты и прочие вещества поступают в нейроны из межклеточной жидкости. В нее же из нейроцитов поступают продукты метаболизма, нейромедиаторы и электролиты. Поддержание оптимального состава межклеточной жидкости обеспечивают астроциты, глиальные клетки, поддерживающие оптимальный электролитный баланс и элиминирующие из межклеточной жидкости продукты метаболизма и нейромедиаторы. Интерстициальная жидкость не является статичной, она осуществляет движение со скоростью $0,15-0,29 \text{ мкл} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, в основном за счет пассивной диффузии. При этом вследствие узких размеров и извилистости межклеточного пространства крупные молекулы, наподобие альбумина, ограничены в скорости распространения и преодолевают 1 мм примерно за 10 ч [24].

Клеточные элементы ЦНС представлены нейронами (нейронами) и глиальными элементами: астроцитами, олигодендроцитами и микроглией. В физиологии обмена жидкости и электролитов головного мозга важны внутриклеточные пространства нейроцитов и астроцитов [21]. Внутриклеточное пространство содержит высокую концентрацию калия, главного внутриклеточного катиона, необходимого для передачи импульса по нейронам,

а также являющегося внутриклеточным носителем осмолярности. Сохранность водно-электролитного состава клетки обеспечивается мембранными транспортными системами.

СМЖ заполняет желудочковую систему, цистерны и субарахноидальное пространство головного мозга, а также периваскулярные пространства головного мозга. СМЖ выполняет функцию механической поддержки головного мозга, водно-электролитного гомеостаза, удаления продуктов метаболизма и нейротрансмиттеров из ЦНС.

Традиционно считается, что СМЖ синтезируется в хориоидальных сплетениях желудочковой системы головного мозга. Далее СМЖ через отверстия Монро боковых желудочков проникает в третий желудочек, а из него посредством силъевея водопровода – в четвертый желудочек. Из четвертого желудочка СМЖ через отверстия Можанди и Люшка проникает в цистерны и субарахноидальное пространство спинного и головного мозга. Из субарахноидального пространства СМЖ экскретируется в синусы головного мозга посредством грануляций путинной оболочки либо в лимфатическую систему посредством цервикальных лимфатических сосудов и периневральных субарахноидальных пространств [3]. Несмотря на то что клиническая картина нарушения ликвородинамики в общем подтверждает данную теорию, новые данные предполагают наличие образования и реабсорбции СМЖ на всех уровнях ЦНС, а также в ряде ситуаций – наличие ретроградной ликвородинамики [3].

Ввиду свободного проникновения СМЖ из субарахноидального пространства вдоль хода церебральных сосудов ряд авторов предполагают наличие системы циркуляции по системе ПВП, функционирующей как церебральная лимфатическая система [9]. Считается, что СМЖ под воздействием артериальной пульсации движется в сторону капиллярной сети, на уровне которой проникает в параваскулярное пространство, расположенное между ножкой астроцита и капилляра, а из него – в интерстиций [9]. На венозном конце капиллярной сети интерстициальная жидкость выделяется в венозное ПВП и движется в субарахноидальное пространство (рис.) [9]. Другие данные опровергают однонаправленное артериовенозное движение СМЖ вдоль сосудов головного мозга, оставляя вопрос функционирования параваскулярной циркуляции открытым [19].

Авторы, впервые описавшие наличие циркуляции в ПВП, назвали ее, по аналогии с лимфатической системой, церебральной глимфатической (глиальной лимфатической) системой [9]. Учитывая высокую плотность кровоснабжения головного мозга с интеркапиллярным расстоянием в сером веществе 17–58 мкм, глимфатическая циркуляция способна охватывать все области головного мозга, и предполагается, что она играет важную роль в интрацеребральной циркуляции нутриентов и продуктов метаболизма, сигнальных агентов, иммуноглобули-

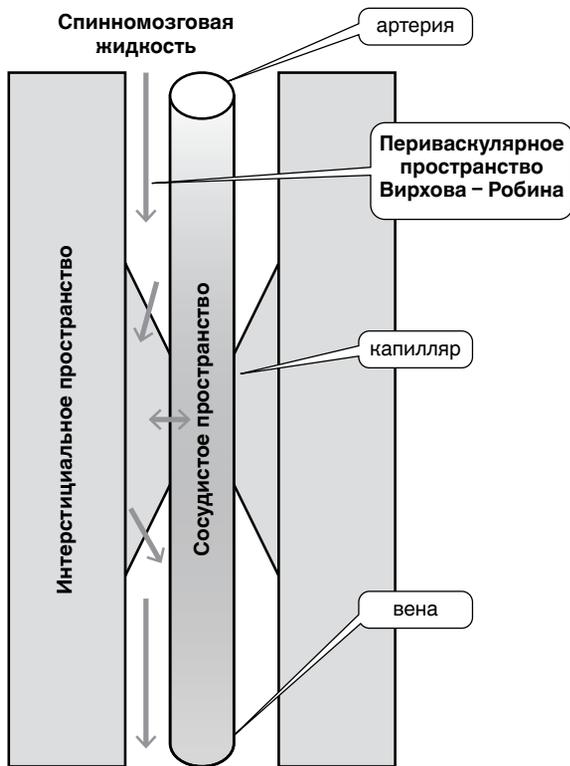


Рис. Периваскулярное пространство ЦНС и схема движения жидкости

Fig. Perivascular space of CNS and fluid circulation chart

нов и иммунных клеток [9]. Также лимфатическая система может являться вторым по значимости местом как секреции (после хориодальных сплетений), так и реабсорбции (после грануляций паутинной оболочки) СМЖ субарахноидального пространства.

Барьеры головного мозга

Поддержание постоянства интерстициальной жидкости обеспечивает ряд барьеров, отграничивающих ее от других жидкостных пространств ЦНС. Наиболее важная роль принадлежит гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ), контактирующему с более чужеродным внутрисосудистым пространством.

Движение воды через мембраны биологических барьеров осуществляется несколькими путями: простой диффузией, путем котранспорта через транспортеры электролитов и глюкозы, а также аквапоринами (АП) – специфическими системами транспорта воды.

Транспорт путем простой диффузии через билипидный слой клеточной стенки имеет очень малую скорость и мало значим для водного обмена. Котранспорт воды осуществляется посредством ряда транспортных систем, переносящих через мембрану электролиты, возбуждающие аминокислоты и глюкозу. Главной характеристикой котранспортной системы является зависимость водного потока от потока транспортируемого вещества через мембрану.

Специфическая система транспорта воды представлена АП, открытыми в 1991 г. и являющимися

семейством интегральных мембранных протеинов массой около 30 кДа, формирующими селективные мембранные каналы для транспорта воды. У АП – структурная конфигурация по типу песочных часов, имеющих два преддверия по обе стороны мембраны, объединенные в середине узкой частью, являющейся фильтром, ответственным за водоспецифичность. АП являются тетрамерами, причем каждый мономер имеет свой собственный водный канал [2, 7, 12, 13, 15].

АП являются пассивными каналами, они не требуют затрат энергии и пропускают воду в обоих направлениях [12]. Главной движущей силой воды, в физиологических условиях определяющей вектор и темп потока воды через АП, является градиент осмолярности, определяемый преимущественно потоками катионов натрия и калия. Кроме того, темп потока воды через АП может регулироваться плотностью расположения АП на мембране или путем фосфорилирования каналов, изменяющей их пропускную способность [2]. АП обладают высокой пропускной способностью, и считается, что наличие молекул АП способно 50-кратно увеличить водную проницаемость мембраны [2].

Семейство АП представлено 13 типами и разделено на три подгруппы: селективные АП (АП 0, 1, 2, 4, 5, 6, 8), пропускающие только воду, акваглицеропорины (АП 3, 7, 9, 10), наряду с водой, пропускающие молекулы глицерина, мочевины, ионы калия и хлора, кислород, углекислый газ, аммиак и окись азота. Также выделяют подгруппу супераквапоринов (АП 11, 12), расположенных внутриклеточно, роль которых в организме не совсем ясна [2].

В ЦНС широко представлено три АП (АП 1, 4, 9), однако имеются данные о наличии других типов, роль которых в настоящее время мало изучена. АП-1 широко представлен на эпителиоцитах хориодальных сплетений, а также в задних рогах спинного мозга и ганглиях тройничного нерва. АП-9 представлен в астроцитах, эпителии субпиальных сосудов и катехоламинергических нейронов, а участие в процессах транспорта глицерола позволяет предположить его важность в процессах углеводного энергетического обмена [2].

Играющий важную роль в патогенезе ОГМ, АП-4 расположен преимущественно на ножках астроцитов, окружающих капилляры головного мозга, а также отростков астроцитов пограничной глиальной мембраны, клетках эндими и субэндимальных астроцитов [2]. Широкая представленность АП-4 в барьерных структурах головного мозга позволяет предположить его ведущую роль в регулировании водного баланса интерстициальной жидкости. Особо важная роль АП-4 отводится в функционировании ГЭБ, где он представлен на мембране конечной ножки астроцита, прилегающей к базальной мембране капилляра и имеет плотность расположения 100–400/мкм², в отличие от его плотности 10–20/мкм² в других участках астроцита. Такое специфическое расположение АП-4 на мембране

астроцита достигается путем его закрепления специфическим якорным протеином α -синтрофин, ингибирование синтеза которого приводит к нарушению строго апикальной локализации АП. Активность АП регулируется его фосфорилированием, а также воздействием сигнальных протеинов, осуществляющих клеточный осмо- и волюмоконтроль [2].

Учитывая преимущественно пассивное проникновение воды через мембраны барьерных систем, ее движение осуществляется в соответствии с уравнением Старлинга: $J = K_o(\pi_c - \pi_i) + K_h(P_c - P_i)$, где отражена зависимость вектора и интенсивности водообмена от ряда факторов. К этим факторам относятся коэффициенты осмотической (K_o) и гидростатической (K_h) проницаемости, капиллярная (π_c) и интерстициальная (π_i) осмолярность, а также капиллярное (P_c) и интерстициальное (P_i) гидростатическое давление.

В физиологических условиях движущей силой перемещения жидкости через барьеры является преимущественно градиент осмолярности, создаваемый движением катионов и анионов через мембрану. Трансмембранный транспорт электролитов, в первую очередь натрия, и его регулирование осуществляются специфическими транспортными системами (табл.).

Таблица. Системы транспорта натрия через мембрану

Table. System of sodium transport through membrane

Транспортная система	Движущая сила	Вид и направление транспорта
Na-K – АТФ-аза (АТР1)	АТФ	Антипорт, 3 Na ⁺ вне клетки на 2 K ⁺ внутрь клетки
Na-K-2Cl – котранспортер 1-го типа, NKCC1	Градиент натрия	Симпорт, 1 Na ⁺ , 1 K ⁺ и 2 Cl ⁻
Na-H – обменный насос 1-го типа, NHE1	Внутриклеточный ацидоз	Антипорт 1 Na ⁺ внутрь клетки и 1 H ⁺ вне клетки
Na-HCO ₃ – котранспорт, sodium bicarbonate neutral transporter number 2, NBCn2	Градиент концентрации бикарбоната	Симпорт внутрь клетки 1 Na ⁺ и 1 HCO ₃ ⁻
Na-HCO ₃ – котранспорт 2-й тип, sodium bicarbonate electrogenic transporter number 2NBCe2	Градиент концентрации бикарбоната	Симпорт внутрь клетки 1 Na ⁺ и 3 HCO ₃ ⁻
Na-Ca – обменный насос, NCX	Градиент натрия	Антипорт 1 Na ⁺ и 1 Ca ⁺

В условиях церебрального повреждения, при нарушении анатомической целостности ГЭБ, к осмотическому градиенту в качестве движущей силы присоединяется градиент гидростатического давления, что ведет к прогрессированию ОГМ.

Гематоэнцефалический барьер

Высокая плотность капиллярной сети мозга формирует большую капиллярную поверхность, состав-

ляющую 20 м², что важно для обеспечения высокой потребности мозга в доставке нутриентов и элиминации продуктов метаболизма [14, 26]. Вместе с тем для оптимального функционирования ЦНС капиллярная мембрана должна обладать высокой селективностью для проницаемости растворенных в крови веществ, что обеспечивается ГЭБ.

Уникальность ГЭБ заключается в двухслойном строении, представленном слоем эндотелиоцитов, окруженных перицитами и базальной мембраной и слоем астроцитарных ножек, плотно охватывающих всю поверхность капилляра [8, 26].

Эндотелиоциты большинства капилляров отделов головного мозга имеют уникальную особенность в виде наличия межклеточных плотных контактов (МПК), исключаящих неконтролируемый парацеллюлярный транспорт веществ. МПК обеспечивается трансмембранными (окклюдины, клаудины) и связанными с ними цитоплазматическими протеинами (зональный окклюдин-1, цингуллин и пр.) и обуславливают очень тесный контакт между прилегающими эндотелиоцитами. Выделяют люминальную (просветную, апикальную) и аблюминальную (внепросветную, базолатеральную) поверхность эндотелиоцитов, мембрана которых имеет различные белковые системы для транспорта воды, электролитов и прочих веществ [20]. Перициты покрывают около 20% капиллярной поверхности и не выполняют барьерной функции. Они плотно прилегают к эндотелиоцитам, образуя синапсовидный контакт с участием N-кадгерина и коннексина, позволяющих обмениваться ионами, метаболитами и медиаторами. Перициты содержат большое количество актина и выполняют функцию сократительных клеток, регулирующих просвет и кровотоков капилляров. Также имеются данные о фагоцитарной активности перицитов, их влиянии на целостность ГЭБ, участие в ангиогенезе и, возможно, роли мультипотентных стволовых клеток [18, 20]. Базальная мембрана представлена плотным белковым слоем толщиной 40–50 нм, содержащим коллаген IV типа, гепаринсульфат протеогликан, ламинин, фибронектин и ряд прочих белков. Базальная мембрана покрывает слой эндотелия и перицитов, отделяя его от астроцитарных ножек.

Второй слой ГЭБ образован астроцитарными ножками, представляющими собой плоские утолщения на концах отростков, массив которых мозаично охватывает 99,7% поверхности сосудов, формируя второй слой ГЭБ. Ножки астроцитов, охватывающие капилляры, имеют более широкие, по сравнению с эпителиоцитами, межклеточные пространства, составляющие 20 нм, что допускает парацеллюлярный транспорт не только жидкости с электролитами, но и макромолекул. Это снижает барьерную ценность астроцитарного слоя, и, таким образом, основная нагрузка по ограничению массообмена лежит на эпителиальном слое ГЭБ [14, 20, 26].

Между эндотелиальным и астроцитарным слоем ГЭБ имеется пространство, которое, по мнению

ряда авторов, может сообщаться с артериальным и венозным ПВП и функционировать как промежуточное звено лимфатической системы мозга [9].

В физиологических условиях ГЭБ ограничивает проникновение как макромолекул, так и ионов. Об ограничении ионной проницаемости ГЭБ свидетельствует исследованное трансэндотелиальное электрическое сопротивление церебрального эпителия, составляющее около $1\ 500\ \text{Ом}/\text{см}^2$, в отличие от $3\text{--}33\ \text{Ом}/\text{см}^2$ в других тканях. Также ГЭБ выполняет функцию иммунологического барьера, предотвращая неконтролируемое проникновение в нейрональную ткань иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов и медиаторов воспаления [14].

Несмотря на высокую изолированность нейрональной ткани, эксперименты с применением диоксида дейтерия и трития показали, что в физиологических условиях через ГЭБ осуществляется интенсивный водообмен. До $70\text{--}80\%$ воды, содержащейся в перфузируемой мозг крови, проникает через ГЭБ [25]. То есть при темпе перфузии $680\ \text{мл}/\text{мин}$ суточный объем жидкости, поступающей в мозг, может составлять $685\ \text{л}/\text{сут}$. Несмотря на столь высокий объем поступающей жидкости, накопления ее в ткани головного мозга не происходит за счет столь же высокого темпа выведения жидкости из ткани головного мозга, что обеспечивает нулевой жидкостный баланс интерстициального пространства. При этом метаболическая продукция воды в объеме $60\ \text{мл}/\text{сут}$ в жидкостном балансе мозга существенной роли не играет [8].

ГЭБ не является функционально статичным образованием. В зависимости от функциональной активности нейроцитов через него динамично меняется скорость кровотока, обмена жидкости и растворенных в ней веществ. Для описания зависимости обеспечения нейроцитов от деятельности других клеток введен термин «нейроваскулярная единица», включающая нейроциты, нейроглию, клетки сосудистого эндотелия и гладкомышечные клетки сосудов. Именно слаженная работа элементов нейроваскулярной единицы позволяет практически моментально увеличивать доставку кислорода и нутриентов и выведение продуктов метаболизма при активизации работы нейронов [10, 14].

Главными носителями осмолярности, определяющими вектор и темп движения воды через ГЭБ, являются катионы натрия, движение которых через мембрану осуществляется рядом транспортных систем. На люминальной мембране транспорт натрия осуществляют Na-C-2Cl-котранспортер (NKCC1) и натрий-водородный обменный насос (NHE1 и NHE2), удаляющий протоны водорода из клетки в обмен на натрий. На аблюминальной мембране главной транспортной системой является Na-K-АТФ-аза, удаляющая натрий из клетки в паравазальное пространство. Также на люминальной и аблюминальной мембранах располагаются котранспортеры натрия и бикарбонатов NBCe1 и NBCn1, роль которых в транспорте натрия, вероятно, менее значима [8].

Транспортировка воды через эпителий, ввиду отсутствия на ней АП, осуществляется, вероятней, несколькими механизмами, включающими пассивную диффузию, котранспорт через транспортеры глюкозы, Na-C-2Cl-котранспортер (NKCC1) и K-Cl-котранспортер (KCC), а также путем транцитоза [8].

Ликворэнцефалический барьер

Ликворэнцефалический барьер (ЛЭБ) имеет различную структуру в зависимости от анатомической локализации. В желудочковой системе головного мозга ЛЭБ сформирован одним слоем эндимиоцитов с подлежащим слоем пограничной глии, представленной переплетающимися отростками атипичных волокнистых астроцитов, формирующих сложную двухуровневую сеть [1, 14]. На наружной поверхности головного мозга ЛЭБ представлен мягкой мозговой оболочкой, также имеющей подлежащий слой пограничной глии [14].

Эпендима желудочковой системы мозга представлена эпендимиоцитами, соединенными щелевыми контактами с межклеточным расстоянием $2\text{--}4\ \text{нм}$, позволяющим осуществлять парацеллюлярный транспорт протеинов с молекулярной массой до $560\ \text{кДа}$ [14, 16]. Трансэпендимальный транспорт воды осуществляется преимущественно АН-4, расположенным преимущественно на базолатеральной мембране эпендимиоцитов [14, 16]. Несмотря на высокую проницаемость, результаты экспериментальных работ показывают, что эпендимальная выстилка желудочков представляет собой барьер, способный регулировать транспорт воды и растворенных в ней веществ в обоих направлениях [14, 16]. Функциональное состояние эпендимы при отеке мозга неизвестно, хотя известно, что при ряде патологических состояний, в частности сопровождающихся формированием внутричерепной гипертензии, эпендимальный слой подвергается апоптозу, обнажая подлежащий слой пограничных астроцитов [16].

Клеточный барьер

Клеточный барьер принимает активное участие в регулировании клеточного объема при его изменении. Коррекция клеточного объема осуществляется путем активации механизмов регуляторного увеличения или уменьшения жидкости (regulatory volume increase, RVI и regulatory volume decrease, RVD). Данные механизмы основаны на изменении внутриклеточной осмолярности, приводящей к движению воды по градиенту осмолярности.

Регуляторное увеличение жидкости происходит при уменьшении внутриклеточного объема и осуществляется активацией Na/H- и Na/K/2Cl-транспортеров, в частности NHE1 и NKCC1, приводящей к увеличению внутриклеточной концентрации натрия [4–6, 8, 11, 17, 22, 23, 27]. Также возможно участие неселективных, амилорид-чувствительных катионных каналов (NSCCs) [17]. Регуляторное уменьшение жидкости достигается снижением внутриклеточной концентрации калия путем активации калиевых каналов либо K/Cl-котранспортера

с выделением калия во внеклеточное пространство. Данные механизмы актуальны для большинства типов клеток, кроме ряда возбудимых клеток, в том числе и нейроцитов.

Поддержка внутриклеточной изотонности нейроцитов осложнена электрофизиологической активностью в виде генерации и распространения потенциала действия, сопровождающаяся транс-

мембранным потоком электролитов, в первую очередь натрия, внутрь клетки. Это приводит к транзиторному отеку клетки, который быстро купируется активностью Na/K-АТФ-азы, элиминирующей внутриклеточный натрий. В условиях внутриклеточного энергодифицита поддержание внутриклеточного объема становится невозможным и развивается стойкий отек нейрона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Коржевский Д. Э., Сухорукова Е. Г., Кирик О. В., Алексеева О. С. Астроциты субвентрикулярной зоны конечного мозга // *Морфология*. – 2011. – Т. 139, № 3. – С. 77–79.
2. Badaut J, Fukuda A. M., Jullienne A., Petry K. G. Aquaporin and brain diseases. // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1840, № 5. – P. 1554–1565.
3. Brinker T, Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation // *Fluids Barriers CNS*. – 2014. – Vol. 11. – P. 10
4. Chen H., Luo J., Kintner D. B., Shull G. E., Sun D. Na⁺-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 54–66.
5. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia // *Neurol Res.* – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 280–286.
6. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerdtz J., Meyerand M. E., Sun D. Inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study // *Front Biosci (Elite Ed)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 81–88.
7. Hirt L., Price M., Ternon B., Mastour N., Brunet J. F., Badaut J. Early induction of AQP4 contributes the limitation of the edema formation in the brain ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29. – P. 423–433.
8. Hladky S. B., Barrand M. A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles // *Fluids Barriers CNS*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 19.
9. Jessen N. A., Munk A. S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide // *Neurochem res.* – 2015. – Vol. 40, № 12. – P. 2583–2599.
10. Muoio V., Persson P. B., Sendeski M. M. The neurovascular unit – concept review // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2014. – Vol. 210, № 4. – P. 790–798.
11. O'Donnell M. E., Tran L., Lam T. I., Liu X. B., Anderson S. E. Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2004. – Vol. 24, № 9. – P. 1046–1056.
12. Preston G. M., Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – Vol. 88. – P. 11110–11114.
13. Rao K. V., Reddy P. V., Curtis K. M., Norenberg M. D. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury // *J. Neurotrauma*. – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 371–381.
14. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences // *Fluids. Barriers CNS*. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 3.
15. Ren Z., Iliff J. J., Yang L., Yang J., Chen X., Chen M. J., Giese R. N., Wang B., Shi X., Nedergaard M. «Hit & Run» model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2013. – Vol. 33. – P. 834–845.
16. Roales-Buján R., Páez P., Guerra M., Rodríguez S., Vío K., Ho-Plagaró A., García-Bonilla M., Rodríguez-Pérez L. M., Domínguez-Pinos M. D., Rodríguez E. M., Pérez-Figares J. M., Jiménez A. J. Astrocytes acquire morphological and functional characteristics of ependymal cells following disruption of ependyma in hydrocephalus // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 124, № 4. – P. 531–546.
17. Ross S. B., Fuller C. M., Buben J. K., Benos D. J. Amiloride-sensitive Na⁺ channels contribute to regulatory volume increases in human glioma cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 3. – P. 1181–1185.
1. Korzhevskiy D.E., Sukhorukova E.G., Kirik O.V., Alekseeva O.S. Astrocytes of subventricular area of telencephalon. *Morphologiya*, 2011, vol. 139, no. 3, pp. 77-79. (In Russ.)
2. Badaut J, Fukuda A.M., Jullienne A., Petry K.G. Aquaporin and brain diseases. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1840, no. 5, pp. 1554-1565.
3. Brinker T, Stopa E., Morrison J., Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*, 2014, vol. 11, pp. 10
4. Chen H., Luo J., Kintner D.B., Shull G.E., Sun D. Na⁺-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2005, vol. 25, no. 1, pp. 54-66.
5. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res.*, 2005, vol. 27, no. 3, pp. 280-286.
6. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerdtz J., Meyerand M.E., Sun D. Inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, vol. 3, pp. 81-88.
7. Hirt L., Price M., Ternon B., Mastour N., Brunet J.F., Badaut J. Early induction of AQP4 contributes the limitation of the edema formation in the brain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2009, vol. 29, pp. 423-433.
8. Hladky S.B., Barrand M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 19.
9. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res.*, 2015, vol. 40, no. 12, pp. 2583-2599.
10. Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit – concept review. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, vol. 210, no. 4, pp. 790-798.
11. O'Donnell M.E., Tran L., Lam T.I., Liu X.B., Anderson S.E. Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004, vol. 24, no. 9, pp. 1046-1056.
12. Preston G.M., Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1991, vol. 88, pp. 11110-11114.
13. Rao K.V., Reddy P.V., Curtis K.M., Norenberg M.D. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury. *J. Neurotrauma*, 2011, vol. 28, no. 3, pp. 371-381.
14. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. *Fluids. Barriers CNS*, 2011, vol. 8, no. 1, pp. 3.
15. Ren Z., Iliff J.J., Yang L., Yang J., Chen X., Chen M.J., Giese R.N., Wang B., Shi X., Nedergaard M. «Hit & Run» model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013, vol. 33, pp. 834-845.
16. Roales-Buján R., Páez P., Guerra M., Rodríguez S., Vío K., Ho-Plagaró A., García-Bonilla M., Rodríguez-Pérez L.M., Domínguez-Pinos M.D., Rodríguez E.M., Pérez-Figares J.M., Jiménez A.J. Astrocytes acquire morphological and functional characteristics of ependymal cells following disruption of ependyma in hydrocephalus. *Acta Neuropathol.*, 2012, vol. 124, no. 4, pp. 531-546.
17. Ross S.B., Fuller C.M., Buben J.K., Benos D.J. Amiloride-sensitive Na⁺ channels contribute to regulatory volume increases in human glioma cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2007, vol. 293, no. 3, pp. 1181-1185.

18. Sa-Pereira I., Brites D., Brito M. A. Neurovascular unit: a focus on pericytes // *Mol. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 45. – P. 327–347.
19. Smith A. J., Jin B.-J., Verkman A. S. Muddying the water in brain edema? // *Trends Neurosci.* – 2015. – Vol. 38. – P. 331–332.
20. Stokum J. A., Gerzanich V., Simard J. M. Molecular pathophysiology of cerebral edema // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36, № 33. – P. 513–538.
21. Stokum J. A., Kurland D. B., Gerzanich V., Simard J. M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema // *Neurochem Res.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 317–328.
22. Su G., Kintner D. B., Flagella M., Shull G. E., Sun D. Astrocytes from Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 5. – P. 1147–1160.
23. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model // *Brain. Res.* – 2002. – Vol. 945, № 2. – P. 242–248.
24. Syková E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 1277–1340.
25. Takagi S., Ehara K., Finn R. D. Water extraction fraction and permeability-surface product after intravenous injection in rats // *Stroke.* – 1987. – Vol. 18, № 1. – P. 177–183.
26. Tao-Cheng J. H., Brightman M. W. Development of membrane interactions between brain endothelial cells and astrocytes in vitro // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1988. – Vol. 6, № 1. – P. 25–37.
27. Yan Y., Dempsey R. J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 961, № 1. – P. 22–31.
18. Sa-Pereira I., Brites D., Brito M.A. Neurovascular unit: a focus on pericytes. *Mol. Neurobiol.*, 2012, vol. 45, pp. 327-347.
19. Smith A.J., Jin B.J., Verkman A.S. Muddying the water in brain edema? *Trends Neurosci.*, 2015, vol. 38, pp. 331-332.
20. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2016, vol. 36, no. 33, pp. 513-538.
21. Stokum J.A., Kurland D.B., Gerzanich V., Simard J.M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem Res.*, 2015, vol. 40, no. 2, pp. 317-328.
22. Su G., Kintner D.B., Flagella M., Shull G.E., Sun D. Astrocytes from Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2002, vol. 282, no. 5, pp. 1147-1160.
23. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model. *Brain. Res.*, 2002, vol. 945, no. 2, pp. 242-248.
24. Syková E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol. Rev.*, 2008, vol. 88, no. 4, pp. 1277-1340.
25. Takagi S., Ehara K., Finn R.D. Water extraction fraction and permeability-surface product after intravenous injection in rats. *Stroke*, 1987, vol. 18, no. 1, pp. 177-183.
26. Tao-Cheng J.H., Brightman M.W. Development of membrane interactions between brain endothelial cells and astrocytes in vitro. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1988, vol. 6, no. 1, pp. 25-37.
27. Yan Y., Dempsey R.J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage. *Brain Res.*, 2003, vol. 961, no. 1, pp. 22-31.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница»,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.
Тел./факс: 8 (3842) 39–68–11, 8 (3842) 39–62–00.

Задворнов Алексей Анатольевич

врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: air.42@ya.ru

Голомидов Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии новорожденных.
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Григорьев Евгений Валерьевич

ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64–46–24.
E-mail: grigoriev@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Regional Pediatric Clinical Hospital,
21, Vorosholiva St., Kemerovo, 650056
Phone/Fax: +7 (3842) 39-68-11; +7 (3842) 39-62-00.

Aleksey A. Zadornov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
E-mail: air.42@ya.ru

Aleksander V. Golomidov

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department for Newborns.
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Evgeny V. Grigoriev

Kuzbass Cardiology Center,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Director for Research and Therapy.
6, Sosnovy Rd,
Kemerovo, 650002
Phone: +7 (3842) 64-46-24.
E-mail: grigoriev@mail.ru

ОСТАЛОСЬ ЛИ МЕСТО ОМЕГА-3 ЖИРНЫМ КИСЛОТАМ В КАРДИОХИРУРГИИ?

В. В. ЛОМИВОРОТОВ¹, С. М. ЕФРЕМОВ¹, М. Н. АБУБАКИРОВ¹, ХРИСТИАН СТОППЕ²

¹ФГБУ «СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

²Клиника Рейнс-Вестфальского университета Ахена, Германия

Цель обзора: рассмотреть теоретические и прикладные аспекты применения омега-3 жирных кислот у кардиохирургических пациентов высокого риска с целью снижения выраженности системной воспалительной реакции, обусловленной применением искусственного кровообращения и лежащей в основе органных дисфункций в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: омега-3 жирные кислоты, рыбий жир, нутритивная поддержка, синдром системной воспалительной реакции, искусственное кровообращение

Для цитирования: Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н., Стоппе Христиан. Осталось ли место омега-3 жирным кислотам в кардиохирургии? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 51-57. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-51-57

IS THERE ANY PLACE LEFT FOR OMEGA-3 FATTY ACIDS IN CARDIAC SURGERY?

V. V. LOMIVOROTOV¹, S. M. EFREMOV¹, M. N. ABUBAKIROV¹, CHRISTIAN STOPPE²

¹E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

²Clinic of RWTH Aachen University, Germany

Goal of the review: to study theoretical and applied aspects of using omega-3 fatty acids in the high risk patients undergoing cardiac surgery in order to reduce the intensity of system inflammatory response, caused by cardiopulmonary bypass and forming the basis of organ dysfunctions in the post-operative period.

Key words: omega-3 fatty acids, fish fat, nutritive support, system inflammatory response syndrome, cardiopulmonary bypass

For citations: Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N., Christian Stoppe. Is there any place left for omega-3 fatty acids in cardiac surgery? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 51-57. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-51-57

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, по оценке Американской ассоциации сердца, к 2020 г. число умерших от болезней системы кровообращения достигнет 20 млн в год, а к 2030 г. – около 24 млн в год [6]. В связи с развитием новых медицинских технологий летальность в кардиохирургии за последние 15–20 лет значительно снизилась, составляя 1–2% у неосложненных пациентов. Тем не менее частота серьезных осложнений, ведущих к увеличению летальности и инвалидизации, особенно у лиц с высокой степенью операционного риска, остается на достаточно высоком уровне, что требует поиска новых подходов к профилактике и лечению осложнений у пациентов данной категории. Одной из самых частых причин неблагоприятных исходов является развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и оксидативного стресса, обусловленных применением искусственного кровообращения (ИК) [18]. Важно отметить, что длительность ИК напрямую коррелирует со степенью выраженности воспалительного ответа, а это повышает риск развития послеоперационной органо-дисфункции [16]. ССВО – это генерализованный, неспецифический гуморально-клеточный ответ организма на повреждение тканей [29]. ССВО лежит в основе патофизиологии многих критических состояний, в том числе и сепсиса, и играет ключевую роль в развитии полиорганной недостаточности. Тем не менее существующие на сегодняшний день фармакологи-

ческие (глюкокортикоиды) и нефармакологические (ультрафильтрация, экстракорпоральные контуры с малым объемом заполнения) методы профилактики системного воспалительного ответа при операциях в условиях ИК [41] не показали эффективности в рутинной клинической практике.

Таким образом, дальнейший поиск путей профилактики ССВО у кардиохирургических пациентов является неотъемлемой составляющей успешного лечения пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Существующие данные указывают на потенциальные возможности рыбьего жира (РЖ) снижать интенсивность ССВО у пациентов в критических состояниях, а также при кардиохирургических вмешательствах [8, 9, 22].

Цель обзора: обобщение существующих на сегодняшний день данных, касающихся физиологических эффектов, а также возможностей клинического применения РЖ у пациентов различных категорий, в том числе у больных, оперируемых в условиях ИК.

Фундаментальные основы

За последние 30 лет оценке возможностей по применению РЖ в медицине посвящено довольно много работ. Такой популярностью РЖ обязан первому наблюдению исследованию, проведенному в Гренландии на местных жителях (эскимосы) с низким уровнем заболеваемости ишемической

болезнью сердца, чей рацион в основном состоял из морепродуктов с высоким содержанием РЖ [4]. Это наблюдение позволило сделать вывод, что определенные виды липидов оказывают положительное влияние на здоровье.

Липиды составляют основу питания и являются важными нутриентами, обеспечивая клетки организма энергией и строительным материалом [19]. Омега-6, омега-3, линолевая (ЛК, 18:2 *n*-6) и альфа-линоленовая (АЛК, 18:3 *n*-3) являются незаменимыми полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) за счет содержания двойных связей в 6- и 3-углеродной позиции от метилового конца, которые не могут быть ресинтезированы в организме и нуждаются в постоянном поступлении извне в соотношении 1:2. Однако избыточное поступление омега-6 и линолевой кислоты может привести к усилению воспалительной реакции в результате синтеза арахидоновой кислоты (АК, 20:5 *n*-6), являющейся прекурсором медиаторов воспаления (лейкотриенов, простагландинов, тромбаксанов), поэтому соотношение между омега-6 и омега-3 ПНЖК играет важную роль [28].

Наиболее важными ПНЖК являются эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК). ДГК – наиболее ценная ПНЖК, входящая в состав многих органов и тканей, в особенности в нервной системе и сетчатке глаза. ЭГК хотя не настолько распространена, но также входит в состав комплексных липидов многих органов и тканей [3]. ДГК и ЭПК синтезируются в печени из альфа-линолевой кислоты, этот процесс зависит от генетических факторов, пола, от количества омега-6 ПНЖК в пище. Конверсия ЛК и АЛК в ДГК осуществляется с участием фермента Δ6-десатуразы, но радиоизотопные исследования показали, что конечные продукты (ДГК и ЭПК) образуются в очень маленьком количестве, недостаточном для нормального функционирования организма, что и делает необходимым их добавление в пищевой рацион [3, 14]. При этом добавление ДГК имеет дозозависимый характер и вызывает увеличение концентрации ЭПК и снижение плазменного уровня АК [14]. Многочисленные биохимические исследования продемонстрировали способность экзогенных ПНЖК встраиваться в мембраны клеток различных тканей. Через 20 мин после внутривенного введения происходит выраженное увеличение плазменной концентрации ДГК и ЭПК, а уже через 60 мин они обнаруживаются в мембране лейкоцитов [23]. Более того, значительное увеличение ПНЖК через 48 ч после инфузии обнаружено в мембране моноцитов [23]. Через 5 дней после применения ДГК и ЭПК найдены в составе мононуклеарных лейкоцитов [23] и в мембране эритроцитов [40], а в тромбоцитах – через 7 дней [38]. Также через 2 дня после внутривенной инфузии ПНЖК у пациентов обнаружено снижение плазменных уровней цитокинов и АК. Быстрое инкорпорирование ДГК и ЭПК в мембраны различных клеток имеет фундаменталь-

ное значение в модуляции воспалительной реакции и иммунного ответа [39]. Недавние исследования обнаружили производные от ДГК и ЭПК наномолекулы (резольвины, протектины, марезины), имеющие ключевое значение в фазе разрешения воспалительного процесса. В этой фазе происходит восстановление тканей путем уничтожения нейтрофилов макрофагами, а вместе с ними и провоспалительных продуктов, таких как эйкозаноиды, хемокины, цитокины; именно нарушение регуляции фазы разрешения имеет важное клиническое значение и определяет сроки выздоровления, а значит, и длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и длительность госпитализации [11, 27].

В настоящее время, благодаря бурному развитию биохимии в клинической практике, получили широкое применение жировые эмульсии на основе высокоочищенного РЖ [8].

Применение рыбьего жира в интенсивной терапии

В связи с тем, что системный воспалительный ответ и иммунологическая дисфункция зачастую являются ключевыми патофизиологическими звеньями критических состояний, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства РЖ открывают перед нами новые терапевтические возможности. Недавние исследования не только подтверждают сделанные выводы, но и создают почву для дальнейших научных поисков.

W. Manzanares et al. в недавно опубликованном систематическом обзоре, включающем 10 рандомизированных исследований (общее число пациентов – 733), пришли к выводу, что применение РЖ в виде внутривенной инфузии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, способствует снижению количества инфекционных осложнений, длительности вентиляции и времени госпитализации [22].

Интересное исследование, проведенное S. Kleck et al. у общехирургических пациентов, показало, что введение ПНЖК на основе РЖ имеет преимущество по сравнению с ПНЖК на основе соевого масла в отношении снижения длительности пребывания в ОРИТ, длительности госпитализации и инфекционных осложнений [15]. В ретроспективном анализе E. Tsekos et al. выявили взаимосвязь между приемом РЖ и меньшей длительностью госпитализации и продолжительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [42].

У пациентов, нуждающихся в интермитирующем гемодиализе, длительное применение омега-3 ПНЖК приводило к снижению уровня триглицеридов, снижению частоты тромбоза диализных шунтов, антигипертензивному эффекту, а также снижению выраженности уремического зуда [12]. Несмотря на это, добавление омега-3 ПНЖК к стандартной терапии у диализ-зависимых пациентов требует дальнейших исследований.

Команда из Leicester University под руководством Thomas C. Hall провела пилотное рандомизированное исследование, которое включало 60 пациентов с сепсисом. Первичной точкой являлись баллы по шкале органной дисфункции SOFA, а вторичными конечными точками были 28-дневная летальность, уровень С-реактивного белка и длительность нахождения в ОРИТ. В результате исследования показано, что у тех пациентов, которым вводили РЖ (Омегавен, Фрезениус Каби, Германия) в виде внутривенной инфузии ($n = 30$), органная дисфункция встречалась значительно реже по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Статистически значимой разницы по длительности нахождения в ОРИТ между группами не обнаружено. Тем не менее у пациентов с более легким течением сепсиса отмечалось значимое снижение летальности в группе с введением РЖ ($p = 0,042$) [43]. Похожие результаты получены в рандомизированном исследовании INTERSEPT у 115 пациентов с сепсисом. Авторы доказали, что добавление омега-3 и омега-6 ПНЖК на ранних этапах заболевания замедляет прогрессирование сепсис-ассоциированных органной дисфункций (26,3% против 50% соответственно; $p = 0,0259$), проявляя выраженные протективные свойства в отношении сердечно-сосудистой и дыхательной систем [33].

В настоящее время проводится вторая фаза клинического исследования с целью оценки эффективности различных дозировок РЖ (0,2 и 0,5 г/кг) (Омегавен, Фрезениус Каби, Германия) в плане снижения степени органной дисфункции у пациентов с сепсисом (исследование FOILED, регистрационный номер исследования на сайте clinicaltrials.gov – NCT01146821). Дозировка, которая покажет максимальную эффективность и безопасность, будет использована при проведении большого рандомизированного многоцентрового исследования в будущем.

Применение рыбьего жира у кардиохирургических пациентов

Положительное влияние РЖ на сердечно-сосудистую систему неоспоримо. Более того, Американская ассоциация сердца рекомендует включать РЖ в повседневный рацион питания. GISSI-Prevention Study явилось самым крупным проспективным рандомизированным исследованием, посвященным роли ПНЖК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование включало 11 324 пациента, которые были рандомизированы на четыре группы. В течение трех с половиной лет пациентам 1-й группы к стандартной терапии добавляли 300 мг витамина Е ($n = 2 830$), 2-й группы – 850 мг омега-3 ПНЖК, 3-й группы – витамин Е и омега-3 ПНЖК ($n = 2 830$), и 4-я группа явилась контрольной. Результаты исследования показали, что у пациентов в группе с омега-3 ПНЖК наблюдалось снижение общей летальности на 20% ($p = 0,01$), летальности от инфаркта миокарда и инсульта на 15% ($p < 0,02$), внезапной сердечной смерти на 45% ($p < 0,001$) по

сравнению с контрольной; в группе с витамином Е положительных результатов не получено [20].

Результаты ряда других наблюдательных клинических исследований показали, что регулярное применение РЖ снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения количества жизнеугрожающих желудочковых аритмий [37, 39]. Остаются неоднозначными выводы о влиянии омега-3 и омега-6 ПНЖК на возникновение самой распространенной аритмии в послеоперационном периоде – фибрилляции предсердий (ФП). Так, некоторые исследования демонстрируют отсутствие эффективности применения РЖ для профилактики возникновения ФП, а другие – и вовсе учащение ФП в раннем послеоперационном периоде и в отдаленной перспективе [1]. L. Calò et al. показали, что прием омега-3 ПНЖК способствует снижению частоты возникновения ФП у пациентов, прошедших аортокоронарное шунтирование [7]. В то же время недавно проведенный метаанализ D. Mozaffarian et al. позволяет сделать выводы об отсутствии эффективности кратковременного приема РЖ в профилактике ФП [26]. J. Mariani et al. в проведенном метаанализе также продемонстрировали отсутствие положительного эффекта в отношении послеоперационной ФП [43]. Интересное наблюдение было сделано в метаанализе P. L. Langlois et al., в котором при сравнении нескольких исследований обнаружилось, что у пациентов с общей суточной дозой РЖ менее 2 г/сут (OR 0,64; 95%-ный ДИ 0,50–0,83; $p = 0,002$) значительно реже развивалась послеоперационная ФП по сравнению с пациентами, у которых общая доза составляла более 2 г/сут [31]. Также авторы утверждают, что добавление РЖ к стандартной терапии у кардиохирургических пациентов способно оказать благоприятное влияние на клинические исходы, включая длительность госпитализации.

В 1977 г. J. Pennock et al. выражали негодование в статье «Пулмональная дисфункция является наиболее важной причиной смерти у пациентов, перенесших искусственное кровообращение» [32]. И хотя сегодня эта проблема уже не стоит так остро, ИК вызывает различные патофизиологические изменения в легких, внося свой вклад в развитие послеоперационной дыхательной дисфункции [2]. В связи с тем, что легкие во время ИК находятся в спавшемся и неперфузируемом состоянии, ателектазы и реперфузионный синдром составляют основную причину дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде [24, 45]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ИК активизирует Т-лимфоциты-киллеры и способствует значительному увеличению выброса цитокинов, что вызывает инфильтрацию паренхимы легких нейтрофилами и моноцитами, приводя к отеку интерстиция и нарушению оксигенации [45]. При этом выраженность этих изменений зависит от длительности ИК и может варьироваться от микроскопических изменений, не имеющих клинического

значения, до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [24]. В результате около 20% пациентов, перенесших ИК, нуждаются в проведении продленной вентиляции легких в течение 48 ч и более. В рандомизированном исследовании M. Parish et al. пришли к выводу, что добавление омега-3 ПНЖК к энтеральному питанию у пациентов с ОРДС приводит к снижению длительности ИВЛ, улучшению оксигенации и биомеханики дыхания [30]. Экспериментальное исследование, проведенное на лабораторных мышах, показало, что добавление РЖ в рацион мышей стимулирует и/или ингибирует деградацию сурфактанта альвеол [36].

В послеоперационном периоде у 30–40% кардиохирургических пациентов развивается делирий, что увеличивает длительность нахождения в ОРИТ [17]. ДГК и ЭПК, как известно, в большем количестве содержатся в нейронах и сетчатке глаза, поэтому могут обладать некоторым нейропротективным действием. Метаанализ, включающий 5 рандомизированных исследований, показал, что добавление РЖ к стандартной терапии пациентов с биполярными расстройствами чаще вызывает стойкую ремиссию [25], а добавление РЖ к рациону беременных снижает вероятность развития послеродовой депрессии и улучшает когнитивные функции и зрение у новорожденных [35]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что добавление РЖ к стандартной терапии способно предотвратить развитие делирия в послеоперационном периоде.

Тем не менее, несмотря на ряд вышеописанных положительных свойств РЖ, существуют опасения, что его применение у кардиохирургических пациентов может существенно повысить риск кровотечений в послеоперационном периоде [5]. Отчасти это может быть обусловлено способностью омега-3 ПНЖК инкорпорироваться в мембрану тромбоцитов и синтезом простагландина I₂ [44]. В результате это ведет к снижению агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, коллагеном, адrenalином, и увеличению времени кровотечения на 40% [44]. В обзоре W. S. Harris пришел к выводу об отсутствии способности РЖ повышать риск кровотечений у хирургических пациентов, проанализировав результаты 19 клинических исследований (2 – аортокоронарное шунтирование, 2 – каротидная эндатерэктомия, 15 – другие сосудистые операции), включающих 4 387 хирургических пациентов, принимавших РЖ в суточной дозе от 1 до 21 г [13].

Таким образом, существующие на сегодняшний день данные о мультиорганных эффектах РЖ указывают на возможные перспективы применения РЖ у кардиохирургических пациентов с целью снижения серьезных осложнений, особенно у пациентов высокого операционного риска. Подтверждение указанных свойств РЖ требует проведения дальнейших исследований с целью выяснения как оптимальной дозировки, пути и длительности введения РЖ, так и категории пациентов, у которых положительный эффект РЖ будет максимальным.

Конфликт интересов. Ломиворотов В.В. получал гонорары за чтение лекций от компаний B.Braun и Fresenius Kabi.
Conflict of Interests. Lomivorotov V.V. received the remuneration from B.Braun and Fresenius Kabi for giving lectures.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефремов С. М., Покушалов Е. А., Романов А. Б. и др. Исследование антиаритмических эффектов полиненасыщенных жирных кислот в кардиохирургии. Данные имплантируемого монитора ритма сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 12–18.
2. Филипповская Ж. С., Герасименко О. Н., Гребенчиков О. А. и др. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 13–21.
3. Arterburn L. M., Hall E. B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans // *Am. J. Clin. nutrition*. – 2006. – Vol. 83 (6 Suppl.). – P. 1467S–1476S.
4. Bang H. O., Dyerberg J., Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos // *Acta Med. Scandinavica*. – 1976. – Vol. 200, № 1–2. – P. 69–73.
5. Bays H. E. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – P. 35–43.
6. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
7. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 17, № 45. – P. 1723–1728.
8. Carpentier Y. A., Dupont I. E. Advances in intravenous lipid emulsions // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1493–1497.
9. Charman A., Muriithi E. W., Milne E. et al. Fish oil before cardiac surgery: neutrophil activation is unaffected but myocardial damage is moderated // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 2005. – Vol. 72, № 4. – P. 257–265.

REFERENCES

1. Efremov S.M., Pokushalov E.A., Romanov A.B. et al. Investigation of antiarrhythmic effect of polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery. Data of implanted monitor of cardiac rhythm. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 12-18. (In Russ.)
2. Filippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A. et al. Oxidative stress and early post-operative complications in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 13-21. (In Russ.)
3. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutrition*, 2006, vol. 83, (6 suppl.), pp. 1467S–1476S.
4. Bang H.O., Dyerberg J., Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scandinavica*, 1976, vol. 200, no. 1-2, pp. 69-73.
5. Bays H.E. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am. J. Cardiol.*, 2007, vol. 99, pp. 35-43.
6. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
7. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 17, no. 45, pp. 1723-1728.
8. Carpentier Y.A., Dupont I.E. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J. Surg.*, 2000, vol. 24, pp. 1493-1497.
9. Charman A., Muriithi E.W., Milne E. et al. Fish oil before cardiac surgery: neutrophil activation is unaffected but myocardial damage is moderated. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005, vol. 72, no. 4, pp. 257-265.

10. Daren K. H., Lukan J. K., McClave S. A. The role of nutritional support in sepsis // Springer US, *The Sepsis Text*. – 2002. – P. 479–490, ISBN 978-0-306-47664-8.
11. Duvall M. G., Levy B. D. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation // *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, vol. 15, № 785. – P. 144–155.
12. Friedman A., Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients // *Clin. J. Am. Society Nephrology*. – 2006. – Vol. 1. – P. 182–192.
13. Harris W. S. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 19, № 99. – P. 44C–46C.
14. Kantarci A., Van Dyke T. E. Lipoxins in chronic inflammation // *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 4.
15. Klek S., Kulig J., Sierzega M. et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial // *Ann. Surgery*. – 2008. – Vol. 248, № 2. – P. 212–220.
16. Kloner R. A., Jennings R. B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1 // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 24. – P. 2981–2989.
17. Koster S., Oosterveld F. G., Hensens A. G. et al. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist // *Ann. Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 86, № 6. – P. 1883–1887.
18. Laffey J. G., Boylan J. F., Cheng D. C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 97, № 1. – P. 215–252.
19. Li X. L., Steiner M. Fish oil: a potent inhibitor of platelet adhesiveness // *Blood*. – 1990. – Vol. 76. – P. 938–945.
20. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1897–1903.
21. Mariani J., Doval H. C., Nul D. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Heart Association*. – 2013. – Vol. 2, № 1. – e005033.
22. Manzanares W., Langlois P. L., Dhaliwal R. et al. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 167.
23. Mayer K., Gokorsch S., Fegbeutel C. et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, № 10. – P. 1321–1328.
24. McGowan F. X., Ikegami M., Nido P. J. et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – Vol. 106, № 1993. – P. 968–977.
25. Montgomery P., Richardson A. J. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2008. – Vol. 2. – CD005169.
26. Mozaffarian D., Marchioli R., Gardner T. et al. The ω -3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) trial-rationale and design // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 162, № 1. – P. 56–63.
27. Mozaffarian D., Wu J. H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events // *J. Am. College Cardiology*. – 2011. – Vol. 58, № 20. – P. 2047–2067.
28. Ott J., Hiesgen C., Mayer K. Lipids in critical care medicine // *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. – 2011. – Vol. 85, № 5. – P. 267–273.
29. Ovize M., Baxter G. F., Di Lisa F. et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 87. – P. 406–423.
30. Parish M., Valiyi F., Hamishehkar H. et al. The effect of Omega-3 fatty acids on ARDS: A Randomized Double-Blind Study // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. – 2014. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. 555–561.
31. Pascal L., Langlois G. H., Manzanares W. ω -3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients // *J. Parenteral and Enteral Nutrition*. – Vol. 41, Issue 2. – P. 152–154.
32. Pennock J., Pierce W., Waldhausen J. The management of the lungs during cardiopulmonary bypass // *Surg. Gynecol Obstet.* – 1977. – Vol. 145. – P. 917–927.
33. Pontes-Arruda A., Martins L. F., de Lima S. M. et al. Investigating nutritional therapy with EPA, GLA and antioxidants role in sepsis treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 9, № 15. – P. R144.
10. Daren K.H., Lukan J.K., McClave S.A. The role of nutritional support in sepsis. *Springer US, The Sepsis Text*. 2002, pp. 479–490, ISBN 978-0-306-47664-8.
11. Duvall M.G., Levy B.D. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, vol. 15, no. 785, pp. 144-155.
12. Friedman A., Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin. J. Am. Society Nephrology*, 2006, vol. 1, pp. 182-192.
13. Harris W.S. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? *Am. J. Cardiol.*, 2007, vol. 19, no. 99, pp. 44C–46C.
14. Kantarci A., Van Dyke T.E. Lipoxins in chronic inflammation. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2003, vol. 14, no. 1, pp. 4.
15. Klek S., Kulig J., Sierzega M. et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Ann. Surgery*, 2008, vol. 248, no. 2, pp. 212-220.
16. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*, 2001, vol. 104, no. 24, pp. 2981-2989.
17. Koster S., Oosterveld F.G., Hensens A.G. et al. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann. Thoracic Surgery*, 2008, vol. 86, no. 6, pp. 1883-1887.
18. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002, vol. 97, no. 1, pp. 215-252.
19. Li X.L., Steiner M. Fish oil: a potent inhibitor of platelet adhesiveness. *Blood*, 1990, vol. 76, pp. 938-945.
20. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*, 2002, vol. 105, pp. 1897-1903.
21. Mariani J., Doval H.C., Nul D. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart Association*, 2013, vol. 2, no. 1, e005033.
22. Manzanares W., Langlois P.L., Dhaliwal R. et al. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, pp. 167.
23. Mayer K., Gokorsch S., Fegbeutel C. et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, no. 10, pp. 1321-1328.
24. McGowan F.X., Ikegami M., Nido P.J. et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 106, no. 1993, pp. 968-977.
25. Montgomery P., Richardson A.J. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. *Cochrane database of systematic reviews*, 2008, vol. 2, CD005169.
26. Mozaffarian D., Marchioli R., Gardner T. et al. The ω -3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) trial-rationale and design. *Am. Heart J.*, 2011, vol. 162, no. 1, pp. 56-63.
27. Mozaffarian D., Wu J.H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J. Am. College Cardiology*, 2011, vol. 58, no. 20, pp. 2047-2067.
28. Ott J., Hiesgen C., Mayer K. Lipids in critical care medicine. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2011, vol. 85, no. 5, pp. 267-273.
29. Ovize M., Baxter G.F., Di Lisa F. et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? *Cardiovasc. Res.*, 2010, vol. 87, pp. 406-423.
30. Parish M., Valiyi F., Hamishehkar H. et al. The effect of Omega-3 fatty acids on ARDS: A Randomized Double-Blind Study. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2014, vol. 4, suppl. 2, pp. 555-561.
31. Pascal L., Langlois G.H., Manzanares W. ω -3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients. *J. Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 41, issue 2, pp. 152-154.
32. Pennock J., Pierce W., Waldhausen J. The management of the lungs during cardiopulmonary bypass. *Surg. Gynecol Obstet.*, 1977, vol. 145, pp. 917-927.
33. Pontes-Arruda A., Martins L.F., de Lima S.M. et al. Investigating nutritional therapy with EPA, GLA and antioxidants role in sepsis treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit. Care*, 2011, vol. 9, no. 15, pp. R144.

34. Plourde M., Cunnane S. C. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements // *Applied physiology, nutrition, and metabolism* // *Physiologie Appliquee, nutrition et metabolisme*. – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 619–634.
35. Rees A. M., Austin M. P., Parker G. B. Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial // *The Austral. New Zealand J. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 42, № 3. – P. 199–205.
36. Richard C. B., Smith J. E., Yeh Yu-Yan. The effects of dietary fish oil on alveolar type II cell fatty acids and lung surfactant phospholipids // *Lipids March*. – 1993. – Vol. 28, Is. 3. – P. 167–172.
37. Rizos E. C., Ntzani E. E., Bika E. et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 10. – P. 1024–1033.
38. Roulet M., Frascarolo P., Pilet M. et al. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma // *JPEN J. Parenteral Enteral Nutrition*. – 1997. – Vol. 21, № 5. – P. 296–301.
39. Serhan C. N., Brain S. D., Buckley C. D. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 325–332.
40. Simoens C. M., Deckelbaum R. J., Massaut J. J. et al. Inclusion of 10% fish oil in mixed medium-chain triacylglycerol-long-chain triacylglycerol emulsions increases plasma triacylglycerol clearance and induces rapid eicosapentaenoic acid (20:5n-3) incorporation into blood cell phospholipids // *Am. J. Clin. Nutrition*. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 282–288.
41. Suleiman M. S., Zacharowski K., Angelini G. D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics // *British J. Pharmacology*. – 2008. – Vol. 153, № 1. – P. 21–33.
42. Tsekos E., Reuter C., Stehle P. et al. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery // *Clin. Nutrition*. – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 325–330.
43. Thomas C. H., Dilraj K. B., Dhya Al-Leswas et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis // *J. Parenteral and Enteral Nutrition*. – Vol. 39, Issue 3. – P. 301–312.
44. Wanten G. J., Calder P. C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions // *Am. J. Clin. Nutrition*. – 2007. – Vol. 85, № 5. – P. 1171–1184.
45. Yang G., Xue X., Chen Y. et al. Effects of cardiopulmonary bypass on lung nuclear factor-kappa B activity, cytokine release, and pulmonary function in dogs // *Iranian J. Basic Med. Sciences*. – 2015. – Vol. 18, № 12. – P. 1233–1242.
34. Plourde M., Cunnane S.C. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 2007, vol. 32, no. 4, pp. 619-634.
35. Rees A.M., Austin M.P., Parker G.B. Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial. *The Austral. New Zealand J. Psychiatry*, 2008, vol. 42, no. 3, pp. 199-205.
36. Richard C.B., Smith J.E., Yeh Yu-Yan. The effects of dietary fish oil on alveolar type II cell fatty acids and lung surfactant phospholipids. *Lipids March*, 1993, vol. 28, is. 3, pp. 167-172.
37. Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E. et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012, vol. 308, no. 10, pp. 1024-1033.
38. Roulet M., Frascarolo P., Pilet M. et al. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma. *JPEN J. Parenteral Enteral Nutrition*, 1997, vol. 21, no. 5, pp. 296-301.
39. Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2007, vol. 21, no. 2, pp. 325-332.
40. Simoens C.M., Deckelbaum R.J., Massaut J.J. et al. Inclusion of 10% fish oil in mixed medium-chain triacylglycerol-long-chain triacylglycerol emulsions increases plasma triacylglycerol clearance and induces rapid eicosapentaenoic acid (20:5n-3) incorporation into blood cell phospholipids. *Am. J. Clin. Nutrition*, 2008, vol. 88, no. 2, pp. 282-288.
41. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *British J. Pharmacology*, 2008, vol. 153, no. 1, pp. 21-33.
42. Tsekos E., Reuter C., Stehle P. et al. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin. Nutrition*, 2004, vol. 23, no. 3, pp. 325-330.
43. Thomas C.H., Dilraj K.B., Dhya Al-Leswas et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis. *J. Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 39, issue 3, pp. 301-312.
44. Wanten G.J., Calder P.C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am. J. Clin. Nutrition*, 2007, vol. 85, no. 5, pp. 1171-1184.
45. Yang G., Xue X., Chen Y. et al. Effects of cardiopulmonary bypass on lung nuclear factor-kappa B activity, cytokine release, and pulmonary function in dogs. *Iranian J. Basic Med. Sciences*, 2015, vol. 18, no. 12, pp. 1233-1242.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «СФБМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ,
630055, г. Новосибирск,
ул. Речкуновская, д. 15.
Тел./факс: 8 (383) 347-60-54, 8 (383) 332-24-37.

Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заместитель директора по научной работе,
руководитель центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: v.lomivorotov@gmail.com

Ефремов Сергей Михайлович

доктор медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог
отделения реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: sergefremov@mail.ru

Абубакиров Марат Николаевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: amn-89@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

E.N. Meshalkin Research Institute
of Blood Circulation Pathology,
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055
Phone/Fax: +7 (383) 347-60-54; +7 (383) 332-24-37.

Vladimir V. Lomivorotov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Director for Research,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Center.
E-mail: v.lomivorotov@gmail.com

Sergey M. Efremov

Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Intensive Care Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: sergefremov@mail.ru

Marat N. Abubakirov

Anesthesiologist and Intensive Care Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: amn-89@mail.ru

Христиан Стоппе

*клиника Рейнско-Вестфальского университета Ахена,
приват-доцент, доктор медицинских наук, консультант
отделения интенсивной терапии.*

D-52074, Германия, г. Ахен, ул. Pauwelsstrasse, 30.

Тел./факс: + 49-241-8036575, + 49-241-3380444.

E-mail: christian.stoppe@gmail.com

Christian Stoppe

*Clinic of RWTH Aachen University, Privat-Docent,
Doctor of Medical Sciences,*

Consultant of Intensive Care Department.

D-52074, Pauwelsstrasse, 30, Aachen, Germany

Phone/Fax: + 49-241-8036575, + 49-241-3380444.

E-mail: christian.stoppe@gmail.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ В ТЕРАПИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ (часть 1)

Д. М. АРБУХ¹, Г. Р. АБУЗАРОВА², Г. С. АЛЕКСЕЕВА³¹Клиника боли «Индиана», Индианаполис, США²Центр паллиативной помощи онкологическим больным, г. Москва, Россия³ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Россия

Предлагаемый обзор имеет цель ознакомить врачей с современными опиоидными препаратами, применяемыми в настоящее время в повседневной медицинской практике ведущих стран мира. В представленной публикации дана краткая историческая справка, освещены основные механизмы действия опиоидов, типы и специфика функционирования опиоидных рецепторов, приведены фармакологические характеристики наиболее часто используемых опиоидных препаратов и особенности их применения в клинической практике. Учитывая возросший интерес к терапии боли опиоидными препаратами в последние годы, публикация будет полезна для широкого круга врачей, занимающихся лечением острой и хронической боли.

Ключевые слова: опиоидные анальгетики, история создания, фармакология, фармакокинетика опиоидов, сравнительная эффективность опиоидных препаратов, комбинации опиоидных препаратов

Для цитирования: Арбух Д. М., Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 58-67. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67

OPIOIDS IN PAIN SYNDROME MANAGEMENT (part 1)

D. M. ARBUCK¹, G. R. ABUZAROVA², G. S. ALEKSEEVA³¹Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA²Center of Palliative Care for Cancer Patients, Moscow, Russia³National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

The goal of this review is to inform doctors about new opioids currently used for routine medical practice in the most developed countries. This publication contains brief history, describes main mechanisms of opioid action, types and specific functioning of opioid receptors, it presents pharmacological parameters of the most frequently used opioids and their specific use in the clinical practice. In the light of increased interest towards pain management with opioids, the article will be useful for broad audience of doctors treating acute and chronic pain.

Key words: opioids, history of development, opioid pharmacokinetics, comparative efficiency of opioids, combinations of opioids

For citations: Arbukh D.M., Abuzarova G.R., Alekseeva G.S. Opioids in Pain Syndrome Management (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 58-67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67

Опиоидные анальгетики на сегодняшний день являются самыми одиозными препаратами. Они крайне неудобны в применении как в стационарах, так и в амбулаторной практике из-за неоправданно сложных и противоречивых правил их учета и контроля, присущих им побочных свойств, боязни вызвать ятрогенную наркоманию у пациентов и т. д. Однако очевиден факт, что пока без опиоидных анальгетиков нельзя обойтись. На протяжении тысячелетий опиоиды продолжают оставаться основой фармакотерапии сильных болевых синдромов.

Опиум и его производные употреблялись человечеством тысячи лет до нашей эры. Маковые зерна были обнаружены археологами при раскопках поселений неандертальцев, указывая на то, что возможно уже 30 тыс. лет назад он употреблялся в Европе. Упоминания о применении опиума в медицине встречаются в истории всех выдающихся древнейших цивилизаций: египтян, шумеров, индусов, персов, греков, римлян и др. Есть свидетельства, что арабские врачи применяли его под названием «afjun» — слово, впоследствии ставшее термином «opium» и использовали главным образом против кашля. В Европе в средние века на основе опиума Парацельс создал свой знаменитый «волшебный

эликсир» — Лауданум Парацельса. Этим универсальным препаратом лечили различные боли, возбуждение, бессонницу, кашель, слабость, истощение, кровотечения, поносы и др. как у взрослых, так и у детей. И только в начале XIX в. Фридриху Сертиеру из Ганновера удалось выделить из опиумного сока чистое вещество, которое он назвал морфином (1804 г.). С этого началось систематическое научное изучение этого опиоида, которое привело к открытию опиоидной системы организма, ее роли не только в контроле ощущения боли, но и в работе эндокринной и иммунной систем, пищеварительного тракта, а также в процессе сознания и мышления [30]. За последующие годы были созданы и продолжают создаваться тысячи новых молекул опиоидных препаратов, сотни из которых используются в медицинской практике. У большинства врачей нет четкого разграничения дефиниций «наркотики» и «опиоиды», хотя эти слова не являются полными синонимами. Поэтому необходимо дать определения используемым в дальнейшем терминам, которые нередко употребляются в литературе как взаимозаменяемые, но не являются таковыми.

Термин «наркотики» происходит от греческого слова «наркωτικός» — погружение в оцепенение, оне-

мение, бесчувственное состояние. Под ними подразумевают любые вещества, которые могут вызывать психотропное действие и ассоциироваться с психической и физической зависимостью, привыканием и злоупотреблением (например, морфин, опиум, метадон, героин, марихуана, фенциклидин, ЛСД и др.).

Большей частью это юридический и социальный, а не медицинский термин, который используется законодательными и исполнительными органами власти, средствами массовой информации. Например, в США к наркотикам относятся все опиийные производные мака, синтетические опиоиды, алкоголь и кокаин, добавляя путаницу в терминах. По международному определению в списках МККН (Международный комитет по контролю над наркотиками) алкоголь относится к наркотикам [16, 21]. При описании медицинских и фармакологических аспектов действия этих веществ вместо термина «наркотик» следует использовать термины «опиаты» и «опиоиды». *Опиаты* – натуральные производные мака (морфин, кодеин, тебаин, орипавин), а *опиоиды* – все синтетические и натуральные вещества (включая опиаты), которые напрямую воздействуют на опиоидные рецепторы, независимо от типа воздействия. Они включают молекулы, которые полностью (например, морфин, фентанил) или частично (например, бупренорфин) стимулируют или блокируют (например, налтрексон) опиоидные рецепторы.

Опиоиды связываются со специфическими рецепторами, являющимися G-протеинами на поверхности клеточных мембран, с которыми опиоиды взаимодействуют, как лиганды. Анальгетическая функция опиоидов осуществляется в основном на уровне коры и стволовых структур головного мозга, хотя опиоидные рецепторы можно найти фактически во всех тканях организма. Самая большая концентрация этих рецепторов обнаруживается в ростральной части передней сингулярной извилины и в средней части передней инсулы. Вторая область наибольшей концентрации опиоидных рецепторов – это кишечник [17, 33]. Структурно рецепторы соматостатина и опиоидные рецепторы совпадают на 40%, поэтому опиоиды воздействуют на рост тканей (в эксперименте), включая злокачественные.

Первая публикация, в которой предполагалось существование опиоидных рецепторов, вышла в 1971 г., а в 1973 г. их присутствие было доказано [33].

В настоящее время выделяют множество типов и категорий опиоидных рецепторов, но безоговорочно доказаны только рецепторы, перечисленные в табл. 1 [6].

Международный союз фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR) допускает применение общепринятой греческой классификации, но рекомендует 3 классических рецептора (μ-, δ-, κ-) с обозначением ноцицептивного рецептора как MOR, DOR, KOR и NOR соответственно.

Ранее к опиоидным рецепторам относили и сигма-рецепторы в связи с их противокашлевым дей-

Таблица 1. Типы опиоидных рецепторов и их представленность в структурах ЦНС

Table 1. Types of opioid receptors and their representation within CNS structures

Рецептор, обозначение и международное название	Подтипы рецептора	Расположение в структурах мозга
Дельта (δ) «DOR»* OR ₁	δ1, δ2	Головной мозг • ядра моста • миндалевидное тело • зрительный бугор • обонятельные ядра • глубокие слои коры Периферические сенсорные нейроны
Каппа (κ) «KOR»**	κ1, κ2, κ3	Головной мозг • гипоталамус • околосредовое серое вещество • неокортекс Спинальный мозг Желатинозная субстанция Периферические сенсорные нейроны
Мю (μ) «MOR»*** OR ₃	μ1, μ2, μ3	Головной мозг • кора (слои III и IV) • ядра таламуса • стриатум (полосатое тело) • околосредовое серое вещество Спинальный мозг Желатинозная субстанция Периферические сенсорные нейроны Желудочно-кишечный тракт
Рецептор ноцицепции «NOP»# OR ₄	ORL ₁	Головной мозг • кора • миндалевидное тело • гиппокамп • перегородочные ядра (septal nuclei) • поводок • гипоталамус Спинальный мозг

Примечание: * – дельта-опиоидный рецептор; ** – каппа-опиоидный рецептор; *** – мю-опиоидный рецептор; # – ноцицептивный опиоидный рецептор

ствием, но позже выяснилось, что на них не действуют эндогенные опиоиды, и по своему строению они значительно отличаются от опиоидных рецепторов. В настоящее время сигма-рецепторы выведены из класса опиоидных рецепторов. Вместо этого рассматривается введение в классификацию дзета (ζ-) рецептора, который также называется рецептором опиоидного фактора роста. Еще один – эпсилон (ε-) рецептор – уже более 30 лет находится на стадии изучения и, возможно, представляет подтип одного из уже известных рецепторов [30].

Название рецепторов происходит от тех субстанций, которые первоначально были открыты как вещества, взаимодействующие с этим рецептором. Так, «мю-рецептор» происходит от первой буквы морфина, «каппа-рецептор» от кетоциклазосина, «дельта-рецептор» был назван в честь «vas deference» (семявыносящего протока) мышей, где этот рецептор был первоначально обнаружен [34].

Упрощая, можно сказать, что все опиоидные рецепторы – это встроенные в плазматическую мем-

брану надмолекулярные комплексы, которые изолированно взаимодействуют со специфическими лигандами – опиоидами эндогенного или экзогенного происхождения [6, 17, 27].

Условно механизм активации мю-опиоидных рецепторов можно описать как серию последовательных изменений на поверхностях нейронального синапса. Взаимодействие опиоидного лиганда (например, морфина) и мю-рецептора запускает синтез вторичного посредника фермента цАМФ. Как следствие, это ведет:

- к закрытию вольтаж-зависимых кальциевых (Ca^{++}) каналов на пресинаптической мембране нейрона, затем к снижению выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата), вызывая ослабление болевой импульсации;
- к открытию калиевых (K^+) каналов на поверхности постсинаптической мембраны, к стимуляции выброса калия в межсинаптическую щель, что ведет к гиперполяризации постсинаптической мембраны и уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающему действию нейромедиаторов;
- в результате резко уменьшается нейронная возбудимость, происходят торможение передачи нервных импульсов и ингибция выброса нейротрансмиттеров;
- поток болевых импульсов ослабевает или прерывается.

Это лишь упрощенная схема сложного процесса. В настоящее время процесс возбуждения и торможения ноцицептивных рецепторов изучен достаточно подробно, в нем участвуют более 35 различных субстанций, включая ионы калия, водорода, молекулы оксида азота, тканевые и плазменные альгогены, а также нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид и др.). Кроме способности контроля проведения болевых импульсов, опиоидные рецепторы участвуют во множестве других физиологических и патофизиологических процессов, таких как мембранный ионный гомеостаз, рост и деление клеток, эмоциональная составляющая, судороги, аппетит, ожирение, кардиоваскулярный и дыхательный контроль. Это неполный список влияния опиоидной системы на организм человека. Опиоидные рецепторы вовлечены в гомеостаз животных (период глубокого оцепенения в условиях холодного климата) и, как было выявлено в течение последних лет, имеют мощную нейро- и кардиозащитную функцию. Стимуляция дельта-рецепторов усиливает нейронную устойчивость к гипоксии и ишемии, увеличивая нейронное выживание и антиоксидантную активность. Все это объясняет эффективность лечения опиоидами при таких смертельных состояниях, как инсульт и инфаркт миокарда [7, 11, 39].

Наибольшее отношение к анальгезии имеют три основных вида опиоидных рецепторов: μ (мю) δ (дельта), κ (каппа). Эти рецепторы концентрируются на поверхности нейронов дорзальных рогов спинного мозга (I и II пластинах) и в многочис-

ленных центрах вышележащих отделов головного мозга, хотя опиоидные рецепторы присутствуют также на поверхности клеток иммунной системы, в суставах, в различных органах (например, в стенке кишечника) и периферических тканях.

Действие опиоидов на мю-, дельта- и каппа-рецепторы неодинаковое. Одни препараты стимулируют (агонисты), другие блокируют (антагонисты) эти рецепторы. Существует группа веществ, которые одновременно проявляют стимулирующее и блокирующее действия на одни и те же рецепторы. Эти опиоиды принято называть агонистами/антагонистами. Представители последней группы (частичные агонисты) стимулируют только определенный вид рецепторов, при этом они не способны вызывать максимальное возбуждение мю-рецептора.

Эффективность того или иного опиоида зависит в основном от того, насколько прочно вещество связывается с опиоидными рецепторами. Это наиболее часто коррелирует с уровнем анальгезии. На основании множества лабораторных исследований была установлена степень сродства (аффинность) рецепторов и различных опиоидов, однако эти данные достаточно разноречивы, поскольку в исследованиях были задействованы различные лабораторные модели на животных, а также были изучены разные показатели. Поэтому сила опиоидов указывается в некотором диапазоне, и эти данные являются приблизительными. Например, морфин связывает мю-рецепторы примерно на 68%, фентанил – на 81%, а карфентанил – на 98% (табл. 2).

Анальгетический эффект в эксперименте исследуется на лабораторных животных, используя или тепловое (горячие пластины), механическое либо химическое воздействие. Чем меньшая доза опиоида способна эффективно купировать боль, тем более «силен» этот препарат. Эти исследования не принимают во внимание индивидуальные особенности и эмоциональные аспекты боли, свойственные человеку. В связи с принципиально разной физиологией острой и хронической боли эффективность опиоидов исследуют при острой боли. В случае хронической боли относительную эффективность того или иного опиоида вычислить чрезвычайно сложно, так как эмоциональные и когнитивные механизмы недостаточно изучены.

Опиоиды можно условно разделить на три группы: слабые опиоиды, опиоиды средней мощности, сильные опиоиды.

Деление это субъективное, и полного консенсуса мнений по поводу того, куда относится тот или иной опиоид, в настоящее время нет. Золотым стандартом эффективности опиоидов является обезболивающее действие 10 мг морфина, введенного парентерально. Этот препарат наиболее изучен и давно применяется. Соответственно, его анальгетический эффект принят за единицу, как в системе СИ единицами являются 1 метр или 1 грамм. Соответственно, препарат с показателем «1,5 : 1» в полтора раза сильнее морфина; «5 : 1» – в пять

Таблица 2. Типы опиоидных анальгетиков и их анальгетический потенциал

Table 2. Types of opioid analgesics and their analgesic potential

Типы опиоидных анальгетиков	Наименования опиоидов	Анальгетический потенциал опиоида относительно морфина
Преимущественные мю-агонисты	Морфин	1 : 1
	Кодеин	0,1 : 1
	Фентанил	100 : 1
	Суфентанил	1 000 : 1
	Метадон	10–100 + : 1
	Гидрокодон	1, 0–1,3 : 1
	Гидроморфон	7–8 : 1
	Оксикодон	1,5–2,0 : 1
	Оксиморфон	5 : 1
	Леворфанол	4–8 : 1
	Трамадол	0,1–0,2 : 1
	Тапентадол	0,3–0,4 : 1
	Мепередин	0,1 : 1
	Пропоксифен	0,1 : 1
	Ремифентанил	100–200 : 1
Агонисты каппа-рецепторов и антагонисты мю-рецепторов	Диаморфин	4–5 : 1
	Пентазоцин	0,37–4 : 1
	Налбуфин	1 : 1
Частичные агонисты мю-рецепторов и антагонисты каппа-рецепторов	Буторфанол	7 : 1
	Дезоцин	4–6 : 1
	Бупренорфин	30–50 : 1
Полные антагонисты опиоидных рецепторов	Мептазинол	0,06–0,25 : 1
	Налоксон	–
	Налтрексон	–
	Налмефин	–
	Дипренорфин	–

раз сильнее, а «0,2 : 1» в пять раз слабее, «0,1 : 1» в 10 раз слабее и т. д. Как видно из табл. 2, фентанил по своему анальгетическому действию примерно в 100 раз превосходит морфин. В связи с этим его дозы, применяемые для обезболивания, исчисляются микрограммами, а морфина – миллиграммами. Бупренофин считается одним из сильнейших анальгетиков, он в 30–50 раз эффективнее морфина. Оксикодон в 1,5–2,0 раза превосходит морфин, а трамадол и кодеин слабее его в 5 и 10 раз соответственно [24, 31].

Характеристика отдельных опиоидов

Морфин. Морфин является золотым стандартом опиоидов. Это не значит, что он лучше, мощнее, безопаснее или дешевле других препаратов этой группы. Его эффект наиболее изучен и принят за эталон, поскольку исторически морфин был первым опиоидным анальгетиком, выделенным в чистом виде из опийного сока в 1804 г. в Германии, бла-

годаря работам Фридриха Сертернера (см. выше). Начиная с 1827 г. морфин был коммерчески доступен как лекарственное средство и после изобретения шприца в 1857 г. широко использовался как сильный анальгетик. Название происходит от имени греческого бога сновидений Морфея, сына бога сна – Гипноса [37]. Полностью молекула морфина была синтезирована Робертом Вудвордом в 1952 г., однако сложность этого процесса (первоначально было включено 17 стадий) делает нецелесообразной его коммерческое использование. Даже сейчас, когда существуют более простые методы синтеза, природный морфин по-прежнему значительно дешевле синтетического. Его свойства и характеристики во многом уступают более современным опиоидам. Одним из его индивидуальных свойств является постепенное накопление токсичного метаболита морфин-3-глюкуронид (М3Г). При длительном использовании морфия М3Г плохо связывается с опиоидными рецепторами и может вызывать периферические невропатии и энцефалопатии, в отличие от М6Г, который в 20–45 раз активнее исходного вещества при эпидуральном введении и в 4 раза – при подкожном введении. Кроме того, он является важной кумулятивной составляющей при обезболивании морфином [4, 19, 37].

Метаболизируется морфин в печени, почках и головном мозге через процесс глюкуронидации в обход печеночных ферментов ципрогексадинового ряда и выводится в основном почками, а также в небольшой степени – с желчью. До 87% принятой дозы выводится в течение первых 72 ч, но при почечной недостаточности этот процесс затягивается, приводя к накоплению токсичных метаболитов и повышая вероятность дыхательной депрессии и других опиоидзависимых побочных эффектов. Период полувыведения морфина составляет в среднем 1,9 ч (у толерантных лиц этот показатель может изменяться). До 8% введенной дозы выделяется в неизменном виде [29].

Морфин плохо усваивается при приеме через рот из-за невысокой кишечной абсорбции и эффекта «первого прохождения» через печень. Только 1/3 принятого внутрь морфина поступает в системный кровоток. Жидкие формы морфина (1%-ный и 2%-ный растворы – для приема внутрь) имеют то же начало действия, что и таблетированные формы, поскольку всасывание происходит в одних и тех же участках кишечника и практически не происходит в ротовой полости [19].

В медицинской практике используются только водорастворимые соли морфина (сульфат и гидрохлорид), которые плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Это приводит к тому, что концентрация морфина в центральной нервной системе повышается позже, чем в плазме крови, что может привести к ошибкам в судебной экспертизе (в частности, при установлении причины смерти). Кроме того, при метаболизме морфина в небольших количествах происходит образование норморфина,

кодеина и гидроморфона, что тоже может привести к ошибочным выводам по поводу принимаемых пациентом препаратов [29].

Методы введения морфина в организм включают все возможные пути, кроме трансдермального.

Кодеин. Кодеин является самым широко распространенным опиоидом в медицинской практике во всем мире. Это второй по насыщенности алкалоид опиума и прототип таких опиоидов, как трамадол, декстропропоксифен, гидрокодон и оксикодон. Он был выделен впервые во Франции Пьером Робикетом в 1832 г. [13]. Молекула кодеина не имеет анальгезирующего эффекта, но около 10% кодеина метаболизируется в морфин, который, в свою очередь, контролирует боль. Значительная часть кодеина немедленно глюкоронизируется и выводится почками в виде неактивного вещества. Остальная часть метаболизируется через систему цитохромов C450 2D6 в морфин, норкодеин, гидроморфон и кодеин-6-глюкоронат. Если этот процесс нарушается введением препаратов, которые блокируют 2D6 (например, пароксетин, флюоксетин и дулоксетин и др.), то морфин не вырабатывается, и кодеин вместо болеутоления вызывает ряд побочных эффектов. Рифампицин и дексаметазон, наоборот, стимулируют 2D6 и приводят к повышенному синтезу морфина, таким образом усиливая основное обезболивающее действие кодеина. Благодаря особенностям генетического полиморфизма 10–15% европейцев имеют низкую активность фермента 2D6. Поэтому у значительного числа белокожего населения (Caucasian) кодеин неэффективен как болеутоляющее средство [9, 10, 40]. В связи со слабым болеутоляющим действием кодеина он применяется в основном при лечении кашля, диареи и реже для уменьшения родовых схваток. Несмотря на описанные особенности элиминации, препарат широко применяют во всем мире при терапии умеренной и неонкологической боли. Наиболее часто используют комбинации кодеина в дозах 8–30 мг с парацетамолом, реже с НПВП, аспирином или метамизолом натрия.

Дигидрокодеин – полусинтетический аналог кодеина, в некоторых странах (например, в Англии) применяется для терапии умеренной боли. Применяется, как правило, в комбинации с парацетамолом или с аспирином. Его часто назначают как противокашлевое средство [35]. В России таблетки дигидрокодеина зарегистрированы, но никогда не поставлялись.

Фентанил. Фентанил является истинным мю-агонистом и одним из наиболее мощных опиоидных анальгетиков, используемых в повседневной клинической практике. Препарат был впервые синтезирован в 1959 г. Полом Янссеном, создателем таких широко известных лекарств, как галоперидол и дроперидол. С момента выпуска фентанила в инъекционной форме в 1962 г. специалистами бельгийской компании Janssen Pharmaceutical и до сих пор он широко применяется в анестезиологии, поскольку

в 100 раз превышает по анальгетическому действию морфин, одновременно обладая уникальной управляемостью, коротким началом действия (в течение 45–60 с после внутривенного введения) и рядом других качеств, делающих его незаменимым для достижения мощной анальгезии во время оперативных вмешательств [38].

Применение фентанила для лечения сильного хронического болевого синдрома в онкологии было связано с изобретением новой неинвазивной лекарственной формы – трансдермальной терапевтической системы (ТТС) для аппликации на кожу, которая обеспечивает постепенное дозированное всасывание и поступление препарата в системный кровоток с последующим длительным анальгетическим действием – 72 ч [14, 23].

Метаболизм препарата происходит главным образом в печени (N-деалкилирование и гидроксилирование), а также в почках, кишечнике и надпочечниках с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся преимущественно с мочой (75%) и калом (9%). В неизменном виде с мочой выделяется не более 10% принятой дозы [29].

Фентанил активно метаболизируется посредством цитохрома P-450 CYP3A4 в печени. Поскольку процесс метаболизма задействует только незначительную часть активности фермента, то даже при заболеваниях печени, как правило, коррекции дозы фентанила не требуется. В то же время применять этот опиоид следует осторожно у людей с низкой функцией P-450 CYP3A4 или при параллельном использовании таких ингибиторов этого фермента, как кетоконазол, флювоксамин, эритромицин, грейпфрутовый сок и др., так как это может привести к непредсказуемой аккумуляции фентанила в крови и тканях. С другой стороны, табак, карбамазепин, фенобарбитал, модафинил и др. ускоряют метаболизм фентанила, приводя к понижению его уровня и эффективности [5, 41].

В противоположность морфину, метаболиты фентанила неактивны, хотя при заболеваниях печени у пожилых, истощенных или ослабленных больных возможна задержка метаболизма препарата. Считается, что фентанил является препаратом выбора для больных с нарушением функции почек. Ряд специфических качеств фентанила (высокая анальгетическая активность, липофильность, умеренность седативного действия на ЦНС и депрессивного воздействия на сердечно-сосудистую систему) делают выгодным его применение в виде ТТС для лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных. Однако следует учитывать, что препарат депонируется в жировой ткани, поэтому после прекращения введения (в том числе трансдермального) его действие продолжается, пока концентрация препарата в жировой клетчатке не истощится. Процесс этот индивидуален и может принципиально различаться у разных пациентов от нескольких часов до нескольких дней (средняя продолжительность 24 ч). В связи с высокой липофильностью этот препарат

быстро проникает в центральную нервную систему, с чем связаны многочисленные случаи передозировки, как, например, случайное попадание содержимого пластыря первого поколения на кожу детей [1, 41]. Сейчас созданы ТТС матричного типа, в которых вещество внедрено в состав полимера, что дает возможность даже разрезать ТТС без потери фентанила.

На основе фентанила были синтезированы суфентанил, альфентанил, ремифентанил, лофентанил и др.

Фентанил применяется в виде пластырей, внутривенно, под язык в виде таблеток или буккально в виде специальных пластинок на слизистую щеки, в виде спрея для распыления в полости носа или дно полости рта, или через ингалятор – интратрахеально. Возможно также эпидуральное и интратекальное введение.

Внутривенно фентанил используют для общей анестезии. Пластыри с фентанилом применяют для лечения умеренной и сильной хронической боли, в том числе и у детей (в России показания для применения у детей не зарегистрированы).

Все остальные неинвазивные пути введения дают быстрый и краткосрочный эффект (1–3 ч), поэтому применяются при прорывах боли, преимущественно у онкологических больных. В табл. 3 представлены имеющиеся сейчас формы трансмукозального фентанила и их характеристики [25]. В США употребляется спрей чистого фентанила (не связанного с цитратом, как во всех других препаратах) под язык, с началом действия в пределах 5 мин (Сабсис). Регистрация этого препарата в России не рассматривается.

Таблица 3. Применяемые формы трансмукозального фентанила и их основные характеристики

Table 3. Forms of transmucosal fentanyl in use and their main characteristics

Анальгетик	Начало действия, мин	Биодоступность, %	T _{max} , МИН
Оральный трансмукозальный фентанил цитрат	15–30	50	40
Фентанил буккальные таблетки	15	65	45
Сублингвальный фентанил	10–15	70	40
Фентанил буккальный растворимые пластинки	15	65	60
Интраназальный фентанил спрей	5–10	80–90	20

Интересным является новый способ использования фентанила для послеоперационного обезболивания с помощью пластыря с кнопкой для иофореза, которую нажимает сам больной, когда испытывает боль, что является аналогом пациент-контролируемой анальгезии. Фентанил реже вызывает тошноту, рвоту и запоры, чем морфин. Обладает меньшим

воздействием на гистаминовые рецепторы и реже вызывает кожный зуд и бронхоспазм [41].

Суфентанил. Этот сильный мю-опиоидный агонист, аналог фентанила. Используется только во время операций для внутривенного и эпидурального введения при общей анестезии. Он примерно в 1 000 раз мощнее морфина. В отличие от фентанила, он практически не накапливается в тканях, вернее, его высокий тканевый аффинитет (обусловленный липофильностью) способствует его быстрому перераспределению в неактивные ткани (жир, скелетные мышцы), что значительно ограничивает время его действия, особенно при невысоких дозах. По своим клинико-фармакологическим характеристикам препарат подобен фентанилу, но имеет более выраженное седативное действие, несколько чаще могут развиваться миоз, угнетение дыхания, брадикардия, тошнота, рвота и спазм гладких мышц. С мочой выводится менее 1% неизмененного суфентанила. Метаболиты суфентанила выделяются как с мочой, так и с калом. Около 30% выделяющихся метаболитов конъюгируют [28, 36]. Применяется в виде суфентанила цитрата для общей анестезии и послеоперационного обезболивания. Лекарственных форм для энтерального приема нет, но проводят испытания трансдермальных систем (пластыри) с суфентанилом.

Метадон. Этот синтетический опиоид был разработан в 1937 г. в Германии, в процессе подготовки к войне. С 1947 г. этот препарат разрешен к применению в США. Уникальные фармакологические особенности делают данный опиоид особенно опасным в клиническом применении. Всего 5% пациентов с хронической болью принимают метадон в США, но он связан с 30% всех смертельных исходов, вызванных опиоидами (легальных и нелегальных) в этой стране [42]. Низкая стоимость этого опиоида является главной причиной его широкого применения. Метадон разрешен не только для лечения боли, но и для заместительной терапии при героиновой зависимости в США и странах Европы, а также в Белоруссии, на Украине, в Грузии. В России этот опиоид запрещен к медицинскому использованию, как запрещены и все виды заместительной терапии при лечении наркомании.

Метадон представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающих изомеров, представленных в равных пропорциях. Правовращающие молекулы метадона блокируют NMDA-рецепторы, что особенно эффективно в лечении невропатической боли. Левовращающий изомер действует только на опиоидные рецепторы. Поэтому рацемическая смесь молекул применяется при болевых синдромах, а левометадон применяется при лечении наркоманов. Левосторонняя молекула также блокирует всасывание серотонина и норадреналина. Таким образом, с метадоном нельзя сочетать циклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, а применение всех селективных антидепрессантов должно с ним производиться крайне осторожно. Этот препарат

имеет и водо- и жирорастворимые свойства [8]. Синдром удлинения QT-интервала и полиморфной желудочковой тахикардии – это одно из серьезных побочных свойств метадона. Самая большая опасность этого опиоида заключается в непредсказуемом времени полураспада, который имеет интервал от 3 до 72 ч (некоторые источники предполагают время полураспада до 150 ч) и варьирует в связи со множеством факторов, с опасностью достижения летальной концентрации в плазме крови даже при регулярном приеме. Это является основным противопоказанием для использования метадона при терапии острой боли [18, 22]. Обычно препараты без активных метаболитов, как метадон, имеют предсказуемое время действия. Одно из необычных свойств метадона – это то, что длительность его противоболевого действия не коррелирует с болеутоляющим действием. Несмотря на длительное присутствие в крови, продолжительность дозы метадона в отношении контроля боли не превышает 4–6 ч, и он назначается для приема минимум 3–4 раза в день [41]. Метадон метаболизируется в печени через систему цитохромов P450 CYP3A4, как и фентанил. В отличие от фентанила, метадон является одновременно ингибитором фермента P450 CYP3A4.

Таким образом, этот опиоид обладает нелинейной фармакодинамикой, непропорционально увеличивая эффективность при повышении дозы, что отражено в табл. 4.

Таблица 4. Анальгетическая эффективность разных доз метадона в сравнении с морфином

Table 4. Analgesic efficiency of various doses of methadone compared to morphine

Доза метадона (в мг)	Анальгетическая эффективность в сравнении с морфином (в разы)
< 10	×1
10–30	×2
30–50	×3
50–70	×5
70–100	×7
> 100	×10

По всей видимости, эффективность метадона будет продолжать повышаться по мере увеличения его доз, достигая 15-кратного увеличения относительно морфина при дозе метадона в 500 мг/день и 20-кратного – при дозе более 1 000 мг [29]. Отдельные примеры лекарственных средств, которые ингибируют или стимулируют CYP3A4, приведены выше, при описании фентанила. Аналогично стимуляторы CYP3A4, при назначении их вместе с метадоном, могут вызывать синдром отмены. Совместное использование ингибиторов CYP3A4 способно значительно повысить плазменную концентрацию метадона и вызвать передозировку, что часто и происходит в реальной клинической практике. Если пациент на фоне терапии метадоном бу-

дет принимать препарат, стимулирующий CYP3A4 (например, фенобарбитал), то при отмене этого стимулятора также может развиваться метадоновая интоксикация [29]. Положительными сторонами использования метадона являются его цитотоксические свойства, которые активно исследуются для лечения лейкемии и толерантности к химиотерапии обычными препаратами. Он вызывает меньше эйфории по сравнению с морфином, чем, в частности, объясняется его применение при лечении наркоманий [8].

Гидрокодон. Гидрокодон – это полусинтетический опиоид. Синтезирован в Германии в 1920 г. Карлом Маннихом и Хеленой Ловенхейм и применяется в США с 1943 г. Это наиболее часто употребляемый опиоид в США. Он в основном доступен в смеси с ацетаминофеном (парацетамолом) или с ибупрофеном и в этих смесях до 2015 г. был менее контролируемый, чем другие опиоиды мю-агонисты, за исключением бупренорфина. Чистый гидрокодон всегда контролировался на том же уровне, что и морфин; 99% всего мирового потребления этого опиоида приходится на Северную Америку. Усиление контроля за комбинированными препаратами гидрокодона было введено в связи с эпидемией злоупотребления этим лекарственным средством [16]. Мнения о мощности данного препарата отличаются, и разные эксперты оценивают его силу от 60 до 130% от силы морфина. Это объясняется тем, что, хотя гидрокодон при внутривенном введении проявляет только 40% силы морфина, при оральном применении сила гидрокодона выше в связи с его более высокой биодоступностью при желудочно-кишечном всасывании.

Описаны случаи ототоксичности гидрокодона, хотя существует мнение, что это эффект парацетамола, а не гидрокодона [3, 12]. Данный опиоид в чистом виде обладает достаточно слабым противоболевым действием и должен пройти биотрансформацию до активных метаболитов. Он метаболизируется системой цитохрома P450 CYP2D6 в печени и слизистой желудочно-кишечного тракта в гидроморфон (главный метаболит) и морфин. Другой фермент CYP3A4 производит норгидрокодон. Вещества, которые усиливают функцию CYP2D6, увеличивают силу гидрокодона (путем выработки большего количества гидроморфона). Ингибиторы этого фермента могут ослаблять силу гидрокодона. Описан случай летального исхода у ребенка, который обладал природно слабым CYP2D6 и которому выписали лекарство, ингибирующее CYP3A4 [4, 20]. В Индианаполисе (США) был зарегистрирован случай смерти ребенка от прекращения дыхания после планового удаления миндалин. Ребенок получил маленькую дозу кодеина в послеоперационном периоде, но в связи с врожденной гиперактивностью фермента 2D6 высокое производство гидроморфона и морфина в его организме вызвало остановку дыхания. В связи с вышеописанным процессом метаболизма

гидрокодон может давать ложноположительные данные при анализе мочи, показывая присутствие морфина, кодеина, гидроморфона и ошибочное присутствие кокаина [15, 20]. В Бельгии, Франции, Германии, Нидерландах и Швеции этот опиоид не разрешен к легальному применению.

Гидроморфон. Метаболит гидрокодона. Впервые произведен в Германии в 1924 г. из морфина и мощнее морфина примерно в 8 раз. Он более липофилен, чем морфин, и поэтому имеет более быстрое начало действия. Гидроморфон вызывает меньше запоров, чем его предшественник. Эти свойства гидроморфона способствуют его достаточно широкому применению во многих странах. Как и морфин, гидроморфон может использоваться во многих формах, от таблеток до интратекального введения с помощью имплантированных помп. В отличие от морфина, этот опиоид успешно применяется подкожно, как альтернатива внутривенному введению [2, 29].

Гидроморфон метаболизируется в печени путем глюкуронидации, с образованием токсичных, но не обладающих болеутоляющим действием веществ: гидроморфон-6 и гидроморфон-3 глюкоронатов. Выводится гидроморфон из организма почками и должен применяться осторожно при почечной недостаточности [26].

Гидроморфон ассоциируется с сильным чувством эйфории и крайне опасен при передозировке. В США в штате Огайо этот опиоид используется внутримышечно (в комбинации с мидазоламом) для приведения в исполнение смертельного приговора, если нет доступа к вене [32].

Стимулирующее действие гидроморфона вызывает не только эйфорию, но и миклонические судороги и гиперальгезию. Алкоголь усиливает всасывание гидроморфона (dumping effect), что может привести к случайной передозировке. В связи с этим эффектом препараты гидроморфона длительного действия были запрещены в США.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arbut D. Management of Opioid Tolerability and Adverse Effects // *J. Med.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 1–10.
2. Coda B. A., Rudy A. C. Pharmacokinetics and bioavailability of single-dose intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97, № 1. – P. 117–123.
3. Curhan S. G., Eavey R., Shargorodsky J. et al. Analgesic use and the risk of hearing loss in men // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, № 3. – P. 231–237.
4. Davis M. P. Opioids for cancer pain. (2 edition.) // Oxford UK: Oxford University Press. – 2009. – 487 p.
5. Davis M. P. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review // *Expert Review Neurother.* – 2011. – Vol. 11, № 8. – P. 1197–1216.
6. Davis M. P., Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration // *Support Care Cancer.* – 2001. – Vol. 9. – P. 73–83.
7. Foley K. The treatment of cancer pain // *NEJM.* – 1985. – Vol. 313. – P. 84–95.
8. Friesen C., Roscher M. Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance // *Cancer Research.* – 2008. – Vol. 68, № 15. – P. 6059–6064.
9. Gardiner S. J., Begg E. J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice // *Pharmacological Reviews.* – 2006. – Vol. 58, № 3. – P. 521–590.
10. Gasche Y., Daali Y., Fathi M. et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism // *N. Engl. J. Med.* December. – 2004. – Vol. 351, № 27. – P. 2827–2831.
11. Gregory L. H. Opioid metabolism and effects of cytochrome P450 // *Pain Medicine.* – 2009. – Vol. 10, Issue Supplement s1. – P. S1–S48.
12. Ho T., Vrabec J. T., Burton A. W. Hydrocodone use and sensorineural hearing loss // *Pain Physician.* – 2007. – Vol. 10, № 3. – P. 467–672.
13. <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/03/100314150916.htm>
14. Information for Healthcare Professionals: Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic and generics) – 12/21/2007 Update. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. FDA. December 21 2007.
15. Instructions for Mean Equivalent Daily Dose (MEDD). Retrieved 2015–09–30 https://files.medical.ca.gov/pubsdoco/dur/articles/dured_24035.pdf
16. International Narcotics Control Board (2009). Narcotic drugs: estimated world requirements for 2009; statistics for 2007. Report E/INCB/2008/2 New York: United Nations

REFERENCES

1. Arbut D. Management of Opioid Tolerability and Adverse Effects. *J. Med.*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 1-10.
2. Coda B.A., Rudy A.C. Pharmacokinetics and bioavailability of single-dose intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 97, no. 1, pp. 117-123.
3. Curhan S.G., Eavey R., Shargorodsky J. et al. Analgesic use and the risk of hearing loss in men. *Am. J. Med.*, 2010, vol. 123, no. 3, pp. 231-237.
4. Davis M.P. Opioids for cancer pain. (2 edition.). Oxford UK: Oxford University Press. 2009, 487 p.
5. Davis M.P. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. *Expert Review Neurother.*, 2011, vol. 11, no. 8, pp. 1197-1216.
6. Davis M.P., Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*, 2001, vol. 9, pp. 73-83.
7. Foley K. The treatment of cancer pain. *NEJM*, 1985, vol. 313, pp. 84-95.
8. Friesen C., Roscher M. Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance. *Cancer Research*, 2008, vol. 68, no. 15, pp. 6059-6064.
9. Gardiner S.J., Begg E.J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacological Reviews*, 2006, vol. 58, no. 3, pp. 521-590.
10. Gasche Y., Daali Y., Fathi M. et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N. Engl. J. Med. December*, 2004, vol. 351, no. 27, pp. 2827-2831.
11. Gregory L.H. Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. *Pain Medicine*, 2009, vol. 10, issue supplement s1, pp. S1-S48.
12. Ho T., Vrabec J.T., Burton A.W. Hydrocodone use and sensorineural hearing loss. *Pain Physician*, 2007, vol. 10, no. 3, pp. 467-672.
13. <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/03/100314150916.htm>
14. Information for Healthcare Professionals: Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic and generics) – 12/21/2007 Update. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. FDA. December 21 2007.
15. Instructions for Mean Equivalent Daily Dose (MEDD). Retrieved 2015–09–30 https://files.medical.ca.gov/pubsdoco/dur/articles/dured_24035.pdf
16. International Narcotics Control Board (2009). Narcotic drugs: estimated world requirements for 2009; statistics for 2007. Report E/INCB/2008/2 New York: United Nations

17. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 1. – P. 1–17.
18. John J., Amley X. Torsade de pointes due to methadone use in a patient with HIV and hepatitis C coinfection // *Cardiology Research and Practice.* – 2010. – P. 1–4.
19. Kilpatrick G. J., Smith T. W. Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms // *Med. Res. Rev.* – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 521–544.
20. Landau R., Stamer U. M., Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* – 2012. – Vol. 5. – P. 73–87.
21. Mangione M. P., Matoka M. Improving Pain Management Communication. How patients understand the terms «Opioid» and «Narcotic» // *J. General Internal Med.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 1336–1338.
22. Maremmani I., Pacini M. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy // *Eur. Addiction Research.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 44–49.
23. Mayes S., Ferrone M. Fentanyl HCl patient-controlled iontophoretic transdermal system for pain: pharmacology // *Ann. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40, № 12. – P. 2178–2186.
24. Medical University of South Carolina Pharmacy and Therapeutic Committee Guidelines <http://mcintranet.musc.edu/agingq3/calculationswesbite/convchart.pdf>
25. Mercadante S., Portenoy R. K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. – December 2016. – Vol. 157, № 12 – www.painjournalonline.com
26. Meyer M. R., Maurer H. H. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 215–223.
27. Michael J. B. The clinical implications of Cytochrome P450 interactions with opioids and strategies for pain management // *J. Pain Sympt. Management.* – 2012. – Vol. 44, № 6S. – P. 15–22.
28. Michael S. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings, Chapter 7 // *Opioids in Pain Medicine: 39–47.*
29. Modified from Pain Physician 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
30. Nock B., Giordano A. L. Properties of the putative epsilon opioid receptor: identification in rat, guinea pig, cow, pig and chicken brain // *JPET January.* – 1993. – Vol. 264, № 1. – P. 349–359.
31. Odell L. R., Skopec J., McCluskey A. Isolation and identification of unique marker compounds from the Tasmanian poppy *Papaver somniferum* N. Implications for the identification of illicit heroin of Tasmanian origin // *Forensic Sci. Int. March.* – 2008. – Vol. 175, № 2–3. – P. 202–208.
32. Ohio Department of Rehabilitation and correction News release November 13, 2009.
33. Pereira J., Lawlor P. equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing // *J. Pain Symptom Manage.* – 2001. – Vol. 22. – P. 672–687.
34. Pert C. B., Snyder S. H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue // *Science.* – 1973. – Vol. 179. – P. 1011–1014.
35. Rowell F., Seymour R., Rawlins M. Pharmacokinetics of intravenous and oral dihydrocodeine and its acid metabolites // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 25, № 3. – P. 419–424.
36. Savoia G., Loreto M., Gravino E. Sufentanil: an overview of its use for acute pain management // *Minerva Anestesiologica.* – 2001. – Vol. 67 (9 Suppl. 1). – P. 206–216.
37. Smith W. A dictionary of greek and roman biography and mythology. – 2007. – London, United Kingdom: I. B. Tauris; 1 edition.
38. Stanley T. H. The history and development of the fentanyl series // *J. Pain Symptom Manage.* – 1992. – Vol. 7, 3 Suppl. – P. S3–S7.
39. Stein C., Schäfer M., Machelka H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids // *Nature Med.* – 2003. – Vol. 9, № 8. – P. 1003–1008.
40. The American Society of Health-System Pharmacists // Codeine. Retrieved 3 April 2011.
41. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology // *Pain Physician.* – 2008. – Opioid Special Issue: 11. – P. S133–S153.
42. Webster L. R., Cochella S. An analysis of the root causes for opioid related overdose deaths in the US // *Pain. Med.* – 2011. – Vol. 12, suppl. 2. – P. 26–35.
17. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2004, vol. 1, pp. 1-17.
18. John J., Amley X. Torsade de pointes due to methadone use in a patient with HIV and hepatitis C coinfection. *Cardiology Research and Practice*, 2010, pp. 1-4.
19. Kilpatrick G.J., Smith T.W. Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms. *Med. Res. Rev.*, 2005, vol. 25, no. 5, pp. 521-544.
20. Landau R., Stamer U.M., Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2012, vol. 5, pp. 73-87.
21. Mangione M.P., Matoka M. Improving Pain Management Communication. How patients understand the terms «Opioid» and «Narcotic». *J. General Internal Med.*, 2008, vol 23, no. 9, pp. 1336-1338.
22. Maremmani I., Pacini M. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur. Addiction Research*, 2005, vol. 11, no. 1, pp. 44-49.
23. Mayes S., Ferrone M. Fentanyl HCl patient-controlled iontophoretic transdermal system for pain: pharmacology. *Ann. Pharmacother.*, 2006, vol. 40, no. 12, pp. 2178-2186.
24. Medical University of South Carolina Pharmacy and Therapeutic Committee Guidelines <http://mcintranet.musc.edu/agingq3/calculationswesbite/convchart.pdf>
25. Mercadante S., Portenoy R.K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. December 2016, vol. 157, no. 12, www.painjournalonline.com
26. Meyer M.R., Maurer H.H. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse. *Pharmacogenomics*, 2011, vol. 12, no. 2, pp. 215-223.
27. Michael J.B. The clinical implications of Cytochrome P450 interactions with opioids and strategies for pain management. *J. Pain Sympt. Management*, 2012, vol. 44, no. 6S, pp. 15-22.
28. Michael S. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings, Chapter 7. *Opioids in Pain Medicine: 39-47.*
29. Modified from Pain Physician 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
30. Nock B., Giordano A.L. Properties of the putative epsilon opioid receptor: identification in rat, guinea pig, cow, pig and chicken brain. *JPET January*, 1993, vol. 264, no. 1, pp. 349-359.
31. Odell L.R., Skopec J., McCluskey A. Isolation and identification of unique marker compounds from the Tasmanian poppy *Papaver somniferum* N. Implications for the identification of illicit heroin of Tasmanian origin. *Forensic Sci. Int. March*, 2008, vol. 175, no. 2–3, pp. 202-208.
32. Ohio Department of Rehabilitation and correction News release November 13, 2009.
33. Pereira J., Lawlor P. equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J. Pain Symptom Manage.*, 2001, vol. 22, pp. 672-687.
34. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973, vol. 179, pp. 1011-1014.
35. Rowell F., Seymour R., Rawlins M. Pharmacokinetics of intravenous and oral dihydrocodeine and its acid metabolites. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, vol. 25, no. 3, pp. 419-424.
36. Savoia G., Loreto M., Gravino E. Sufentanil: an overview of its use for acute pain management. *Minerva Anestesiologica*, 2001, vol. 67, 9 suppl. 1, pp. 206-216.
37. Smith W. A dictionary of greek and roman biography and mythology. 2007, London, United Kingdom, I.B. Tauris, 1 ed.
38. Stanley T.H. The history and development of the fentanyl series. *J. Pain Symptom Manage.*, 1992, vol. 7, 3 suppl., pp. S3–S7.
39. Stein C., Schäfer M., Machelka H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature Med.*, 2003, vol. 9, no. 8, pp. 1003-1008.
40. The American Society of Health-System Pharmacists. Codeine. Retrieved 3 April 2011.
41. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008, Opioid Special Issue, 11, pp. S133–S153.
42. Webster L.R., Cochella S. An analysis of the root causes for opioid related overdose deaths in the US. *Pain Med.*, 2011, vol. 12, suppl. 2, pp. 26-35.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Арбух Дмитрий Михайлович

Президент клиники боли «Индиана», Индианаполис, США,
клинический профессор, Ассоциат боли и психиатрии.

E-mail: www.IndianaPolyclinic.com

Абузарова Гузаль Рафаиловна

МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
МЗ РФ,

доктор медицинских наук, руководитель центра
паллиативной помощи онкологическим больным.

125834, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.

E-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Алексеева Галина Сергеевна

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России»

доктор медицинских наук, заместитель генерального
директора по лечебной работе.

E-mail: mnioi@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Dmitry M. Arbuck

President of Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA
Clinical Professor, Associate of Pain and Psychiatry.

E-mail: www.IndianaPolyclinic.com

Guzal R. Abuzarova

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch
of the National Medical Research Radiological Center
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Doctor of Medical Sciences, Head of the Center of Palliative
Care for Cancer Patients.

3, 2nd Botkinsky Rd., Moscow, 125834.

E-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Galina S. Alekseeva

National Medical Research Radiological Center, Doctor
of Medical Sciences, Deputy General Director for Therapy.

E-mail: mnioi@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛПС-СОРБЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

И. В. БОВКУН, Е. Г. ГАВРИЛОВА, Д. В. СОКОЛОВ, И. В. ШЛЫК

Научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Сепсис по-прежнему остается глобальной медицинской проблемой, ассоциированной с высоким уровнем летальности. Это обуславливает сохраняющийся интерес к изучению его патогенеза и внедрению новых лечебных технологий. Современные рекомендации содержат четкие указания по интенсивной терапии, в том числе по проведению заместительной почечной терапии в случае ренальной дисфункции, однако использование других методов экстракорпоральной детоксикации, в том числе возможность применения селективной адсорбции эндотоксина, до сих пор остается предметом дискуссии.

Цель: продемонстрировать возможности селективной ЛПС-адсорбции в комплексной терапии больных с септическим шоком на конкретном клиническом примере.

Результаты: у пациента с септическим шоком сразу после проведения селективной гемосорбции отмечена положительная динамика, проявившаяся в улучшении состояния, снижении температуры тела до субфебрильных значений, стабилизации показателей гемодинамики, снижении дозы норадrenalина с 0,2 до 0,05 мкг/(кг · мин⁻¹), уровня лактата с 2,3 до 1,7 ммоль/л и улучшении показателей респираторной функции. На фоне нормализации показателей гемодинамики улучшилась функция почек, что привело к снижению уровня сывороточного креатинина с 0,309 до 0,150 ммоль/л. На 9-е сут сеансы заместительной почечной терапии были вообще прекращены. Выраженность клинических проявлений множественной органной дисфункции, оцененных по шкале SOFA, снизилась с 10 до 4 баллов.

Заключение. Клиническое наблюдение продемонстрировало позитивный опыт использования селективной ЛПС-адсорбции в комплексной терапии септического шока, вызванного грамотрицательной флорой. Применение экспресс-теста определения уровня активности эндотоксина у пациентов с септическим шоком повышает объективность выбора метода экстракорпоральной гемокоррекции.

Ключевые слова: септический шок, активность эндотоксина, селективная ЛПС-сорбция

Для цитирования: Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Соколов Д. В., Шлык И. В. Опыт применения селективной ЛПС-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 68-73. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73

EXPERIENCE OF USING SELECTIVE LPS-SORBITION IN THE COMBINED THERAPY OF THOSE SUFFERING FROM GRAM-NEGATIVE SEPSIS

I. V. BOVKUN, E. G. GAVRILOVA, D. V. SOKOLOV, I. V. SHLYK

Research Center for Anesthesiology and Intensive Care by Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Sepsis remains to be a global medical problem associated with high mortality level. Due to this, there is constant interest towards investigation of its pathogenesis and introduction of new management techniques. Current recommendations contain clear instructions for intensive care including substitutive renal therapy in case of renal dysfunction, however other methods of extracorporeal detoxification including selective sorbtion of endotoxin are still being discussed.

Goal: to demonstrate the opportunities of selective LPS-sorbition in the combined therapy of those suffering from septic shock using a specific clinical case.

Results: Immediately after selective hemosorption the patient with septic shock demonstrated the following positive changes: reduction of body temperature down to low-grade fever, stabilization of hemodynamic rates, reduction of noradrenaline dose from 0.2 to 0.05 mkg (kg · min⁻¹), reduction of lactate level from 2.3 to 1.7 mmol/L and improvement of respiratory function rates. The renal function improved against the background of stabilization of hemodynamic rates, thus serum creatinine reduced from 0.309 to 0.150 mmol/L. The substitutive renal therapy was fully stopped on the 9th day. The intensity of clinical manifestations of multi-organ dysfunction reduced from 10 to 4 according to SOFA score.

Conclusion. Clinical follow-up demonstrated the positive experience of using selective LPS-sorbition in the combined therapy of septic shock, caused by gram-negative bacteria. Express test for endotoxin activity level in the septic shock patients enhances the objectivity of choice of extracorporeal hemocorrection methods.

Key words: septic shock, endotoxin activity, selective LPS-sorbition

For citations: Bovkun I.V., Gavrilova E.G., Sokolov D.V., Shlyk I.V. Experience of using selective LPS-sorbition in the combined therapy of those suffering from gram-negative sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 68-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-68-73

Сепсис по-прежнему остается глобальной медицинской проблемой, ассоциированной с высоким уровнем летальности. Несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии, она колеблется от 10 до 40% (при септическом шоке) [17], что заставляет медицинское сообщество искать новые

тактические приемы. Заместительную почечную терапию в случае ренальной дисфункции нельзя в полной мере отнести к категории «новых подходов», но это направление в терапии сепсиса вполне можно считать дискуссионным, особенно если речь вести о применении комплекса различных мето-

дов экстракорпоральной детоксикации, в том числе предусматривающих селективную адсорбцию эндотоксина [15].

Местоадсорбции липополисахарида (ЛПС-адсорбции) в терапии сепсиса до сих пор не определено несмотря на некоторый позитивный результат, полученный в ходе исследований EUPHAS (2009) [4] и EUPHAS2 (2016) [13]. Во второй половине 2017 г. ожидается опубликование результатов ведущегося в США и Канаде исследования EPHRATES [7]. Возможно, они послужат основанием для включения селективной адсорбции эндотоксина в рекомендации по лечению сепсиса. Однако пока следует исходить из того, что в международных рекомендациях показания для проведения любых методов экстракорпоральной гемокоррекции (за исключением гемодиализа при остром повреждении почек) четко не сформулированы. Отсюда любой опыт их использования может быть весьма полезен.

Приводим клиническое наблюдение, которое, с нашей точки зрения, с положительных позиций демонстрирует эффективность применения экстракорпоральных методов гемокоррекции при сепсисе.

Больной К. (64 года) поступил в клинику ПСПБГМУ им. И. П. Павлова для хирургического лечения с диагнозом низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы пищевода. За 2 мес. до этого пациенту произведена нефрэктомия справа по поводу новообразования (почечно-клеточной карциномы), захватывающего среднюю и нижнюю треть правой почки. Кроме того, был удален опухолевый тромб из поллой вены и предсердия, который начинался от уровня почечных вен и достигал правого предсердия.

При поступлении проведено комплексное обследование пациента, по данным которого подтверждено наличие хронической болезни почек (ХБП 3А ст.), постинфарктного кардиосклероза (рубцовые изменения миокарда в переднеперегородочной области левого желудочка неизвестной давности), диастолической дисфункции левого желудочка 1-го типа. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки диагностированы буллезная эмфизема с участками локального пневмофиброза.

После дообследования и предоперационной подготовки выполнена резекция пищевода с внутригрудным пищеводно-желудочным анастомозом и с резекцией буллы верхушки правого легкого под сочетанной анестезией (общая + эпидуральная) с использованием фторсодержащих ингаляционных анестетиков. Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей, однако на 3-и сут, уже пребывая в общем отделении, отмечено резкое ухудшение состояния пациента (одышка, чувство нехватки воздуха) в связи с развитием правостороннего пневмоторакса. Наиболее вероятной его причиной послужил разрыв буллы правого легкого. Больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, выполнено дренирование

плевральной полости во II межреберье справа, что привело к улучшению состояния. Однако на 4-е сут состояние больного вновь ухудшилось: появились лихорадка ($38,8^{\circ}\text{C}$), лейкоцитоз ($13 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 25% палочкоядерных нейтрофилов, уровень прокальцитонина составил 13,6 мкг/л. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки – рентгенологические признаки двусторонних инфильтративных изменений в легочной ткани, подтвержденные также данными компьютерной томографии.

Выставлен диагноз госпитальной пневмонии, начато лечение. Несмотря на это, признаки дыхательной недостаточности нарастали, что в конечном итоге обусловило необходимость подключения инвазивной вентиляции легких. В последующие дни – динамика в состоянии пациента отрицательная: сохранялась гипертермия до 38°C , лейкоцитоз $14,1 \times 10^9/\text{л}$, отмечены еще большее повышение уровня прокальцитонина (до 25,6 мкг/л), нарастание явлений множественной органной дисфункции (SOFA = 10 баллов). К недостаточности системы дыхания ($\text{PO}_2/\text{FiO}_2 = 106$), почечной дисфункции (креатинин – 0,309 ммоль/л, мочевины – 31,1 ммоль/л) присоединилась сердечно-сосудистая недостаточность, что потребовало подключения вазопрессорной поддержки (норадреналин в дозе 0,2 мкг/кг в 1 мин). К исходу 6 сут после операции (или 3 – после ухудшения состояния) сформировалась четкая картина септического шока, причиной сепсиса признана пневмония. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза исключена.

Активность эндотоксина в крови, определенная с помощью ЕАА-теста, составила 2,6 (при норме до 0,39). По данным литературы, такой высокий уровень активности эндотоксина в крови свидетельствовал о грамотрицательной природе сепсиса и высоком риске летального исхода (более 50%) [6]. В последующем при выполнении микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа выявлен диагностически значимый рост *Pseudomonas aeruginosa*, что подтвердило клиническое предположение о грамотрицательном сепсисе.

На этом фоне принято решение о подключении методов экстракорпоральной гемокоррекции. С учетом высокого уровня эндотоксина при наличии выраженной почечной дисфункции пациенту начата заместительная почечная терапия методом продленной вено-венозной гемодиализации онлайн аппаратом Surdial X (Nipro, Japan) в сочетании с селективной ЛПС-адсорбцией через колонку Toxamuxin (Toxay, Japan). Выполнены две процедуры сорбции с интервалом в 24 ч. По лабораторным данным отмечалось значительное снижение уровня активности эндотоксина с 2,6 до 0,35, прокальцитонина с 25,68 до 7,4 мкг/л (рис. 1), в то время как уровень С-реактивного белка оставался повышенным. Положительная динамика клинической картины выражалась в снижении температуры тела до субфебрильных значений, стабилизации показателей

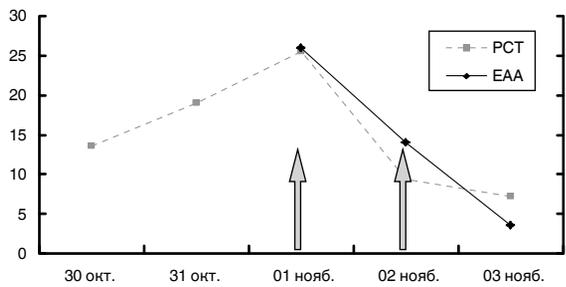


Рис. 1. Динамика уровня активности эндотоксина (ЕАА) и прокальцитонина (РСТ). Стрелками указано время проведения сеансов гемодиализации с сеансами ЛПС-сорбции

Fig. 1. Changes in the endotoxin (EAA) and procalcitonin (PCT) activity levels. Arrows mark the time when hemodiafiltration with LPS-sorbition were performed

гемодинамики, снижению дозы норадреналина с 0,2 до 0,05 мкг/(кг · мин⁻¹) (рис. 2), уровня лактата с 2,3 до 1,7 ммоль/л и улучшении показателей респираторной функции с нарастанием PO_2/FiO_2 до 220. На фоне нормализации показателей гемодинамики отмечена положительная динамика в течении острого почечного повреждения со снижением уровня сывороточного креатинина с 0,309 до 0,150 ммоль/л, что позволило на 9-е сут прекратить сеансы заместительной почечной терапии. Выраженность клинических проявлений множественной органной дисфункции, оцененных по шкале SOFA, снизилась с 10 до 4 баллов.

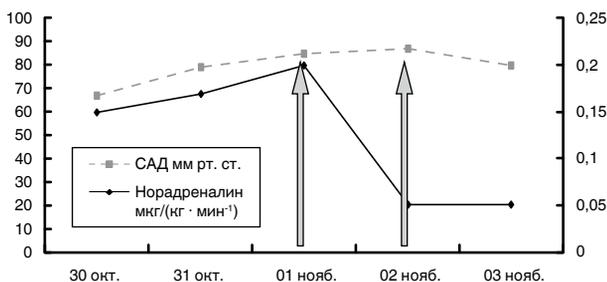


Рис. 2. Соотношение среднего артериального давления с дозами вазопрессорной поддержки. Стрелками указано время проведения сеансов гемодиализации с сеансами ЛПС-сорбции

Fig. 2. Correlation of average blood pressure with doses of vasopressor support. Arrows mark the time when hemodiafiltration with LPS-sorbition were performed

Обсуждение

У пациента, перенесшего симульгантные операции (резекцию пищевода с внутригрудным пищеводно-желудочным анастомозом и резекцию буллы верхушки правого легкого, имевшего серьезную сопутствующую патологию – ХБП, постинфарктный кардиосклероз, буллезную эмфизему легких), послеоперационный период осложнился развитием госпитальной пневмонии, сепсиса и септического

шока. Лечение осложнения осуществляли в соответствии с современным международным протоколом, дополненным использованием дорогостоящей технологии, отношение к которой нельзя назвать однозначным. И действительно, согласно рекомендациям по лечению сепсиса от 2016 г. [2], олигурия и повышенные значения креатинина при отсутствии абсолютных показаний для диализа у пациентов данной категории не могут служить основанием для подключения почечно-заместительной терапии. Поэтому с данных позиций показания для гемодиализации в разбираемом случае можно считать относительными. Вместе с тем авторы рекомендаций сами отнесли их к категории слабых, не подкрепленных серьезными доказательствами. Такая интерпретация позволяет использовать метод, ориентируясь на клиническую целесообразность в каждом конкретном случае. Мы прибегли к нему, учитывая наличие у пациента всего одной почки, которая, с учетом острой дисфункции на фоне мультиорганного поражения, явно не справлялась с функцией по выведению шлаков, и выбрали режим продленного, «мягкого» ее проведения, что не привело к существенному увеличению доз вазопрессоров, но вместе с тем позволяло осуществлять эффективную гемокоррекцию: контролировать параметры водно-электролитного баланса, уровень азотистых оснований.

Подключение ЛПС-абсорбции определялось следующими соображениями. Во-первых, тяжестью состояния пациента, которая клинически обусловлена активизацией грамотрицательной флоры. Наличие угрозы жизни было явным с большой вероятностью наступления летального исхода. Во-вторых, в течение первых 12 ч не получено ожидаемого эффекта от стартовой терапии. В-третьих, развившееся осложнение не требовало повторного хирургического вмешательства. В-четвертых, была зафиксирована высокая активность эндотоксина, что косвенно свидетельствовало о высокой концентрации в крови липополисахарида, обуславливая патогенетическую обоснованность селективной ЛПС-адсорбции.

Отношение к целесообразности сорбции быстро разрушающегося липополисахарида действительно неоднозначное. Возможно, это связано с дорогостоящей используемой технологией, что, несомненно, сдерживает накопление опыта и его анализ, хотя исторически изучение эндотоксина началось давно, еще в 1892 г., во время вспышки холеры в Германии и в России (17 000 заболевших, 8 600 летальных исходов). R. Pfeiffer, ассистент R. Koch, изучая *V. cholerae*, выделил пирогенные вещества: термолабильное – «экзотоксин» и термостабильное, образующееся при распаде клеточной стенки грамотрицательных бактерий, которое было названо «эндотоксин» [11]. Впоследствии установили, что эндотоксин является частью внешней стенки клетки и состоит из трех частей. Наиболее изменчивая его часть состоит из полисахаридов, по которой клетки иммунной системы и узнают грамотрицательные бактерии. Еще

две – стабильные олигосахаридное ядро и А-липид, которые не теряют пирогенных свойств при воздействии 250°C в течение 30 мин или 180°C в течение 3 ч [3].

Дальнейшее изучение эндотоксина показало, что сам по себе он не является токсичным веществом: при введении его в кровь животным с подавленным иммунитетом он не вызывал никаких патологических изменений [5]. Установлено, что патологический эффект эндотоксина обусловлен запуском воспалительного каскада при взаимодействии с TLR4-рецепторами моноцитов и макрофагов с высвобождением простаноидов, цитокинов и оксидантов, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции, синдрому повышенной проницаемости, прокоагуляционному каскаду с образованием микротромбов и развитию мультиорганной дисфункции [2].

Несмотря на бурное развитие микробиологии в конце XIX – начале XX в., существенный прорыв в борьбе с инфекционным поражением стал возможен с наступлением антибиотиковой эры, когда в 1928 г. А. Fleming открыл пенициллин. Однако пенициллин обладал узким спектром действия на грамположительные бактерии и кокки, что побуждало исследователей продолжать поиск антибактериального препарата, воздействующего на грамотрицательную флору. Так, в США 1947 г. R. G. Benedict, A. F. Langlykke заметили антибактериальную активность *B. polymixina* против грамотрицательных бактерий [1]. Результаты наблюдений они опубликовали в июльском номере Journal of Bacteriology, а в ноябрьском номере того же журнала их коллеги P. G. Stansly, M. E. Schlosser уже сообщили, что выделили действующее вещество, продуцируемое *B. polymixia*, и назвали его полимиксином [14]. Полимиксин показал высокую эффективность в борьбе с грамотрицательной флорой, но в то же время он оказался высоконефротоксичным препаратом, вызывавшим оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию и запуск процесса апоптоза в LLC-PK1 клетках почечных канальцев [12]. К сожалению, стало понятно, что в кровь его вводить нельзя, однако способность прочно связывать эндотоксин не позволяла окончательно сбрасывать его со счетов. Бурное развитие экстракорпоральных методов гемокоррекции во второй половине XX в. возродило интерес к полимиксину. Решение было найдено в 80-х годах в Японии, в университете г. Шига, где проводили операции по пересадке печени с высоким процентом развития грамотрицательного абдоминального сепсиса. Н. Aoki и М. Kodama впервые предложили методику гемоперфузии через колонку, содержащую полистироновые

композитные волокна с иммобилизованным на них полимиксином В, что значительно улучшало клиническое течение и в какой-то степени результаты лечения сепсиса [8]. В 1994 г. Япония стала первой в мире страной, включившей ЛПС-адсорбцию в стандартную терапию сепсиса, покрывавшуюся медицинской страховкой.

И на сегодня Япония является лидером в этом направлении. Результаты большинства работ, отражающих эффективность данной технологии, публикуются японскими авторами. Так, например, имеются данные, что в результате терапии с помощью ЛПС-сорбентов, помимо уменьшения концентрации эндотоксина, также снижается уровень некоторых других медиаторов, таких как IL-6, IL-10, IL-18 и TNF-α [9, 10, 16]. Однако лечебный механизм гемосорбции на полимиксиновых гемосорбентах, улучшающий, по мнению этих авторов, выживаемость больных с септическим шоком, еще до конца не изучен. Тем более что довольно высокая цена этих массообменников сдерживает их повсеместное применение. Можно лишь надеяться, что по мере накопления данных об изучении клинического эффекта ЛПС-адсорбции, а также поиска производственных технологий, снижающих стоимость гемоперфузионных колонок, данный метод займет свое место в рутинной практике терапии пациентов с септическим шоком.

Заключение

С нашей точки зрения, продемонстрированный клинический случай отражает позитивный опыт использования селективной ЛПС-адсорбции в комплексной терапии септического шока. Мы полагаем, что именно ее применение позволило разорвать порочный круг формирования системного воспалительного ответа и тем самым предотвратить дальнейшее неконтролируемое развитие множественной органной дисфункции. Вместе с тем следует подчеркнуть, что использование этой технологии у пациентов с сепсисом должно быть строго обосновано. Накопленный нами за последние несколько лет опыт пока не позволяет утверждать, что ЛПС-адсорбция столь же эффективна и при грамположительном сепсисе, хотя и для утверждений об ее абсолютной неэффективности в таких случаях у нас также недостаточно доказательств. Наряду с клинической картиной, свойственной сепсису, вызванному грамотрицательной флорой, помочь в принятии решения могут результаты ЕАА экспресс-оценки активности эндотоксина. Эта методика повышает объективность выбора метода экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с сепсисом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benedict R. G., Langlykke A. F. Antibiotic activity of Bacillus polymyxa // *J. Bacteriology*. – 1947. – Vol. 54. – P. 24.
2. Beutler B., Milsark I. W., Cerami A. C. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin // *Science*. – 1985. – Vol. 229, № 4716. – P. 869–871.
3. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. – CRC Press, 1999. – P. 7–9.
4. Dinna N. Cruz, Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Donati A. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock. The EUPHAS Randomized Controlled Trial // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, № 23. – P. 2445–2452.
5. Heumann D., Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria // *Clin. Chimica Acta*. – 2002. – Vol. 323, № 1–2. – P. 59–72.
6. Klein D., Monti G., Bottiroli S et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 462.
7. Klein D., Foster D., Schorr C., Kazempour K., Walker P., Dellinger P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial // *BioMed. Central* – 2014, № 6. – P. 23–28.
8. Kodama M., Aoki H., Tani T. Selective sorbent hemoperfusion for endotoxin // *Artificial Liver Support*. – 1992. – № 11. – P. 181–196.
9. Nakamura T., Ebihara L., Shoji H. et al. Treatment with polymyxin B immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and betathromboglobulin // *Inflammation Research*. – 1999. – Vol. 48, № 4. – P.171–175.
10. Ono S., Tsujinomoto H., Matsumoto A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin B immobilized fiber // *Am. J. Surgery*. – 2004. – Vol. 188, № 32. – P. 150–156.
11. Pfeiffer R. Untersuchungen uber das Cholera Gift. *Z. // Hygiene*. – 1892. – № 11. – P. 393–412.
12. Ronco C., Fernandes M., Watanabe M., Dezoti da Fonseca C. Polymyxin B Nephrotoxicity: From Organ to Cell Damage; *Public Library of Science One*. 2016. – № 17. – P. 48–51.
13. Ronco C., Cutuli S. L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V. M., Antonelli M. (Collaborative Group) Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. EUPHAS 2. Collaborative Group // *Ann. Int. Care*. – 2016. – № 6 (1). – P. 77.
14. Stansly P. G., Schlosser M. E. Studies on polymyxin: isolation and identification of Bacillus polymyxa and differentiation of polymyxin from certain known antibiotics // *J. Bacteriology*. – 1947. – Vol. 54, № 5. – P. 549–556.
15. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock // *Int. Care Med*. – 2017. – Vol. 43. – P. 304–377.
16. Tani T., Hanasawa K., Kodama M. et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients // *World J. Surgery*. – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 660–668.
17. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Бовкун Игорь Викторович

заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии для экстренной детоксикации
Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: rean@bk.ru

REFERENCES

1. Benedict R.G., Langlykke A.F. Antibiotic activity of Bacillus polymyxa. *J. Bacteriology*, 1947, vol. 54, pp. 24.
2. Beutler B., Milsark I.W., Cerami A.C. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*, 1985, vol. 229, no. 4716, pp. 869-871.
3. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. CRC Press, 1999, pp. 7-9.
4. Dinna N. Cruz, Antonelli M., Fumagalli R., Foltran F., Donati A. Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock. The EUPHAS Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2009, vol. 301, no. 23, pp. 2445-2452.
5. Heumann D., Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin. Chimica Acta.*, 2002, vol. 323, no. 1-2, pp. 59-72.
6. Klein D., Monti G., Bottiroli S et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 12, pp. 462.
7. Klein D., Foster D., Schorr C., Kazempour K., Walker P., Dellinger P. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *BioMed. Central*, 2014, no. 6, pp. 23-28.
8. Kodama M., Aoki H., Tani T. Selective sorbent hemoperfusion for endotoxin. *Artificial Liver Support*, 1992, no. 11, pp. 181-196.
9. Nakamura T., Ebihara L., Shoji H. et al. Treatment with polymyxin B immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor-4 and betathromboglobulin. *Inflammation Research*, 1999, vol. 48, no. 4, pp. 171-175.
10. Ono S., Tsujinomoto H., Matsumoto A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with polymyxin B immobilized fiber. *Am. J. Surgery*, 2004, vol. 188, no. 32, pp. 150-156.
11. Pfeiffer R. Untersuchungen uber das Cholera Gift. *Z. Hygiene*, 1892, no. 11, pp. 393-412.
12. Ronco C., Fernandes M., Watanabe M., Dezoti da Fonseca C. Polymyxin B Nephrotoxicity: From Organ to Cell Damage; *Public Library of Science One*. 2016, no. 17, pp. 48-51.
13. Ronco C., Cutuli S.L., Artigas A., Fumagalli R., Monti G., Ranieri V.M., Antonelli M. (Collaborative Group) Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. EUPHAS 2. Collaborative Group *Ann. Int. Care*, 2016, no. 6 (1), pp. 77.
14. Stansly P.G., Schlosser M.E. Studies on polymyxin: isolation and identification of Bacillus polymyxa and differentiation of polymyxin from certain known antibiotics. *J. Bacteriology*, 1947, vol. 54, no. 5, pp. 549-556.
15. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 304-377.
16. Tani T., Hanasawa K., Kodama M. et al. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients. *World J. Surgery*, 2001, vol. 25, no. 5, pp. 660-668.
17. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810.

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First St. Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022

Igor V. Bovkun

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
for Emergency Detoxication
of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: rean@bk.ru

Гаврилова Елена Геннадьевна

кандидат медицинских наук, заведующая
отделением реанимации и интенсивной терапии
№ 2 Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

Соколов Дмитрий Васильевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии для экстренной детоксикации
Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.

Шлык Ирина Владимировна

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,
заместитель руководителя Научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного
врача по анестезиологии и реаниматологии клиники
университета.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Elena G. Gavrilova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2
of Research Clinical Center of Anesthesiology
and Intensive Care.

Dmitry V. Sokolov

Anesthesiologist and Intensive Care Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department
for Emergency Detoxication of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.

Irina V. Shlyk

Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Deputy Head of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care,
Deputy Head Doctor of University Clinic
in Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-74-79

ДВУХСТОРОННИЙ ГНОЙНЫЙ КЕРАТОСКЛЕРИТ, ВЫЗВАННЫЙ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКОЙ, У ПАЦИЕНТКИ В КОМЕ

Е. А. КАСПАРОВА, А. А. КАСПАРОВ, А. В. ЗАЙЦЕВ, Е. А. КАСПАРОВА, ШУЦЮНЬ ВАН

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение развитого двухстороннего синегнойного склерокератита, развившегося у пациентки с окклюзионной гидроцефалией и внутричерепной гипертензией с длительностью пребывания в коме и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) 20 дней.

Материалы и метод. На момент осмотра (спустя 7 дней после начала гнойного склерокератита и бурного прогрессирования заболевания) у больной определялись лагофтальм, развитая гнойная язва роговицы, гнойное расплавление склеры ОУ, перфорация роговицы на OS. В тот же день непосредственно в отделении реанимации и интенсивной терапии с целью спасения глаза как органа была проведена операция неотложной сквозной склерокератопластики на ОУ. В послеоперационном периоде применяли форсированные инстилляциии антибиотиков и антисептиков. Спустя 2 года на OD было проведено 2 ре-СКП (сквозные кератопластики) с оптической целью.

Результаты. Безотлагательно выполненная операция лечебной сквозной склерокератопластики (ССКП) с орошением переднего отрезка глаза и внутриглазным введением высокого разведения антибиотика явилась единственным шансом спасения зрения на OD. На OS, где имела перфорация на фоне развитого гнойного склерокератита и гнойного иридоциклита, несмотря на все предпринятые меры, спасти глаз не удалось. Острота зрения после проведенных трех операций (ССКП и 2 ре-СКП) на единственном правом глазу составляет 0,1, что можно считать удовлетворительным результатом.

Выводы. Развитая язва роговицы, вызванная синегнойной палочкой, характеризуется злокачественным течением, молниеносным прогрессированием и исключительно тяжелыми последствиями. Состоянию глаз пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии в состоянии комы и при проведении длительной ИВЛ, следует уделять особое внимание в связи с высоким риском развития гнойной язвы роговицы и гибели глаза.

Ключевые слова: синегнойный кератит, гнойный склерокератит, перфорация роговицы, склерокератопластика, неотложная лечебная СКП, инфекционный кератит у больных в коме, поражения глаз у больных в коме и на ИВЛ

Для цитирования: Каспарова Е. А., Каспаров А. А., Зайцев А. В., Каспарова Е. А., Ван Шуцунь. Двухсторонний гнойный кератосклерит, вызванный синегнойной палочкой, у пациентки в коме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 74-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-74-79

BILATERAL PURULENT KERATOSCLERITIS CAUSED BY PS. AEROGINOSA IN A FEMALE PATIENT IN A COMA

Е. А. КАСПАРОВА, А. А. КАСПАРОВ, А. В. ЗАЙЦЕВ, Е. А. КАСПАРОВА, WANG SHUQUN

Eye Diseases Research Institute, Moscow, Russia

The article describes a clinical case of bilateral keratoscleritis caused by *Ps. aeruginosa* in a female patient suffering from occlusive hydrocephaly and intracranial hypertension with duration of coma and artificial pulmonary ventilation (APV) for 20 days.

Materials and methods. At the moment of examination (in 7 days after purulent keratoscleritis started and rapidly progressed) the patient had lagophthalmos, purulent corneal ulcer, purulent xerotic sclera of OU, keratorrhesis of OS. On the same day directly in the intensive care unit, emergency penetrating sclerokeratoplasty was performed on OU in order to save eyes as organs. Forced instillations of antibiotics and antiseptics were used in the post-operative period. In 2 years 2 penetrating keratoplasties were performed in OD for optic purposes.

Results. Emergency therapeutic penetrating sclerokeratoplasty with instillation of anterior segment and intraocular administration of a high dilution antibiotic were the only chance to save vision in OD. OS, where keratorrhesis developed due to advanced purulent sclerokeratitis and purulent iridocyclitis was lost despite all the efforts. After three surgeries (sclerokeratoplasty and 2 keratoplasties) vision acuity in the only right eye makes 0.1, which can be regarded as a satisfactory outcome.

Conclusions. A malicious course of the disease, peracute progress and extremely severe consequences are typical of the advanced corneal ulcer caused by *Ps. aeruginosa*. Special attention is to be paid to the eyes of patients being in an intensive care unit in a coma and having continuous artificial pulmonary ventilation due to the high risk of developing purulent corneal ulcer and eye loss.

Key words: keratitis caused *Ps. aeruginosa*, purulent keratoscleritis, keratorrhesis, sclerokeratoplasty, emergency therapeutic sclerokeratoplasty, infectious keratitis in coma patients, ocular lesions in patients in coma and on APV

For citations: Kasparova E.A., Kasparov A.A., Zaytsev A.V., Kasparova E.A., Wang Shuqun. Bilateral purulent keratoscleritis caused by *Ps. aeruginosa* in a female patient in a coma. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 74-79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-74-79

В структуре гнойно-септических заболеваний особое место отводится госпитальным инфекциям (ГИ), чаще всего развивающимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На долю ОРИТ приходится 20–25% всех ГИ [2, 16].

В этиологии ГИ до 50% составляют грамотрицательные бактерии, среди которых лидирующее место занимают псевдомонады, в частности *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) [1, 7, 8].

Колонизация синегнойной палочкой больных в ОРИТ происходит как из экзогенных (оборудова-

ние, поверхности, колонизированные и инфицированные пациенты), так и из эндогенных источников (слизистые и кожа) и связана с нозологической структурой заболевания и тяжестью состояния пациентов.

Выделяют ряд ситуаций, в которых резко возрастает вероятность развития синегнойной инфекции. В их числе длительное использование инвазивных методов лечения и мониторинга: искусственной вентиляции легких (ИВЛ), катетеризации мочевого пузыря и центральных вен, назогастральное зондирование, а также продолжительное пребывание в ОРИТ [2].

Синегнойная палочка с помощью многочисленных микроворсинок прикрепляется к внутренним поверхностям интубационных трубок и полимерных катетеров, образуя на них колонии с формированием слизистой биопленки, устойчивой к действию антисептиков.

Микробная колонизация больных реанимационного профиля происходит быстро и находится в прямой зависимости от длительности их пребывания в ОРИТ. Так, через 2–3 дня после интубации трахеи или постановки мочевого катетера синегнойная палочка начинает выделяться из трахеального аспирата и из мочи [13]. Через неделю пребывания в отделении количество колонизированных и инфицированных пациентов достигает 23,4%, через две недели – 57,8% [10].

У пациентов в коме, которым проводят ИВЛ, в 20–40% случаев наблюдаются нарастающий хемоз конъюнктивы и лагофтальм с ограниченным или отсутствующим рефлексом моргания. В зарубежной литературе данное состояние получило название «вентиляционный глаз» (ventilator eye). Эти больные подвержены высокому риску развития экспозиционной кератопатии, образованию эрозий и язв и присоединения вторичной инфекции [6, 9].

Контаминация роговицы синегнойной палочкой чаще всего происходит при обработке трахеостомических трубок системы ИВЛ медицинским персоналом ОРИТ. Из трубок микробы попадают на эрозированные участки роговицы, связываются с рецепторами эпителия и осуществляют инвазию в строму роговицы [5, 15].

Синегнойная палочка является наиболее часто изолируемым грамотрицательным патогеном при тяжелом течении гнойной язвы роговицы. К характерным особенностям этих кератитов относятся быстрое, иногда молниеносное прогрессирование язвы, обильное слизисто-гнойное отделяемое, инфильтрат роговицы серого, желтовато-серого или желтого цвета, колликвационный некроз стромы и перфорация роговицы [11]. Отмечается лизис стромы: от зоны язвы выходит на поверхность и свисает лизированная ткань роговицы со слизисто-гнойным отделяемым. Лизис роговичной ткани связан с действием ряда токсинов и протеолитических ферментов, активно продуцируемых синегнойной палочкой [4, 12].

Инфекция очень быстро распространяется во всех направлениях (по площади и глубине роговицы) и без адекватного лечения захватывает склеру. Однако даже несмотря на активную местную и общую антибактериальную терапию, кератит может быстро прогрессировать и привести к формированию глубокого стромального либо кольцевидного абсцесса [3, 11].

Синегнойная язва роговицы в течение 1–2 сут может доходить до десцеметовой оболочки, что приводит к формированию десцеметоцеле, в ряде случаев перфорации роговицы, проникновению инфекции в полость глаза, развитию эндофтальмита, паноптальмита и гибели глаза.

Мы полностью разделяем мнение профессора P. Laibson о том, что в случае прогрессирования гнойной язвы роговицы на фоне активной медикаментозной терапии офтальмохирург имеет 24–48 ч для размышления и принятия решения о проведении urgentной сквозной кератопластики [14].

Материалы и методы

Приводим описание клинического случая развития двухстороннего синегнойного кератосклерита, развившегося у пациентки П. с окклюзионной гидроцефалией, внутричерепной гипертензией и состоянием после вентрикулоперитонеального шунтирования. Уровень сознания – кома II.

Больная П. (38 лет) находилась в реанимационном отделении клиники нервных болезней, длительность комы и ИВЛ составляла 20 дней.

Мы были вызваны для проведения консультации пациентки спустя 7 сут после начала гнойного кератоконъюнктивита обоих глаз в связи с бурным прогрессированием заболевания. Ранее назначенное лечение штатным офтальмологом (инстилляцией левомицетина) не приостановило гнойное воспаление.

Status oculorum: при осмотре отмечалось обильное, частично засохшее гнойное отделяемое желтовато-серого цвета на коже век и ресницах обоих глаз, почти полностью закрывающее глазные щели. Гнойное отделяемое было перенесено в посевные среды для дальнейшего бактериологического исследования. После удаления гноя с поверхности век и из зоны проекции глазной щели с помощью стерильных марлевых тампонов и последующего обильного струйного промывания конъюнктивальной полости раствором борной кислоты (0,25%) удалось провести осмотр.

При осмотре ОУ отмечены незначительный двухсторонний экзофтальм и лагофтальм, более выраженный на OS, смешанная инъекция глазного яблока, обширная диффузная глубокая гнойная инфильтрация роговиц ОУ. В центральной зоне инфильтрат имел желтовато-серый цвет; на периферии отмечались признаки гнойного расплавления и истончения окружающей склеры. В передней камере ОУ – гнойный экссудат (рис. 1А-В).

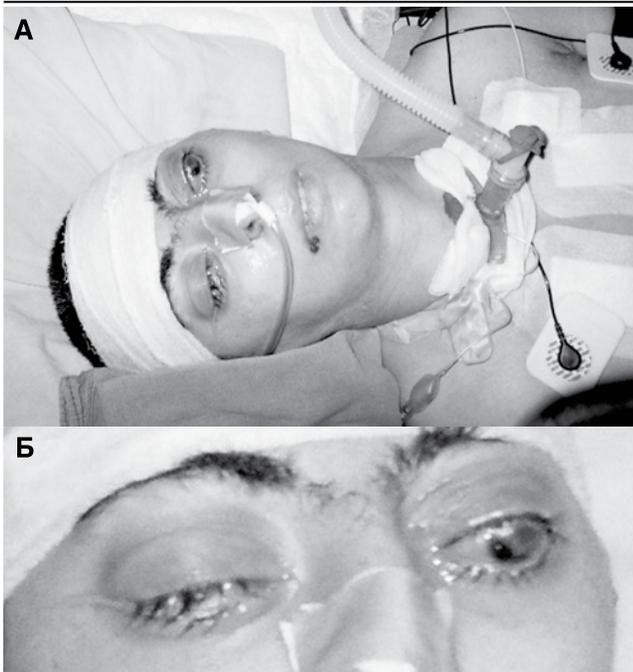


Рис. 1А, Б. Вид пациентки П. после удаления гноя с поверхности век и глазного яблока. Кома II, ИВЛ. 7-е сут после начала гнойного кератоконъюнктивита OU. Лагофталм более выражен на OS. Развитая гнойная язва роговицы и гнойное расплавление склеры OU. Перфорация роговицы OS

Fig. 1A, B. Patient P. after purulence was removed from the lids and eye ball. Coma II, APV. The 7th day after purulent keratoconjunctivitis started on OU. Lagophthalmos was more intensive on OS. Advanced purulent corneal ulcer and purulent xerotic sclera of OU. Keratorrhexis of OS



Рис. 1Б. Вид правого глаза на 3-и сут после операции неотложной склерокератопластики и корнеосклерального покрытия

Fig. 1B. The right eye in 3 days after emergency sclerokeratoplasty and corneal covering

На OS в верхненаружном квадранте в 1 мм от лимба визуализировалась линейная перфорация

роговицы размером 2×4 мм. При пальпаторном измерении внутриглазного давления (ВГД) отмечали гипотонию OU.

Диагноз: OU – развитый гнойный кератосклерит с изъязвлением, лагофталм. OS – перфорация роговицы.

В тот же день, 26.10.2009 г., непосредственно в реанимационном отделении под микроскопом, используемым нейрохирургами, с целью спасения глаза как органа была проведена операция неотложной сквозной склерокератопластики с последующим покрытием склеророговичным трансплантатом на OU. Операцию проводили в условиях общей анестезии. В конце операции 4 узловыми швами 9,0 к склере фиксированы склеророговичные покрытия на OU. На OS была выполнена частичная тарзорафия. Парабульбарно OU введено по 0,8 мл раствора гентамицина.

После операции повязку/наклейку на OU не накладывали. Назначили активную антибактериальную, противовоспалительную и антиферментную терапию: каждые 15 мин в течение первых 3 ч после операции производили инстилляцию глазных капель тобрекс и офтаквикс с дальнейшим постепенным (в течение 4 сут) снижением частоты закапывания до 8 р/д; раствор борной кислоты – 8 раз в день, хлоргексидин – 6 р/д, цикломед 3 р/д, раствор дифлюкана 6 р/д, индоколлир 4 р/д, ингибитор протеаз гордокс 6 р/д, искусственная слеза производства НИИГБ (не содержащая гелевого компонента) – каждый час. В связи с продолжающимся образованием обильного слизисто-гнойного отделяемого производили промывание конъюнктивальной полости струйно из шприца 10 мл 0,25%-ным раствором борной кислоты по 3 раза в день в течение 1-й нед. после операции. Ежедневно парабульбарно проводили инъекции раствора гентамицина по 0,6 мл в оба глаза (7 дней). Был назначен курс общей антибактериальной и противогрибковой терапии (имипенем и циластатин джодас, микосист, метронидазол).

Результаты

В течение 1-й нед. после операции слизисто-гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости обоих глаз прекратилось. Острое воспаление было купировано. Длительность активной антибактериальной и противовоспалительной местной терапии составила 3 нед.

В последующие месяцы инстилляцией антисептических, противовоспалительных капель, препаратов искусственной слезы и корнеропротектора пациентка получала 3–4 раза в день.

Бактериологическое исследование посевов гнойного отделяемого из конъюнктивальных полостей обоих глаз, а также из трахеостомы выявило наличие синегнойной палочки, чувствительной к полимиксину Б, умеренно чувствительной к имипенему/циластатину и резистентной ко всем остальным антибиотикам.

Через месяц в связи с прогрессированием желудочковой гидроцефалии и крайне тяжелым состоянием по жизненным показаниям больной была проведена операция эндоскопической тривентрикулоцистерностомии.

Через 2 мес. после склерокератопластики на ОУ отмечали лизис эпитрансплантатов. На OD сформировалось помутнение трансплантата, OS – фтизис. Пальпаторно ВГД OD определялось как «норма». При неоднократных последующих посевах из конъюнктивальной полости ОУ роста микрофлоры не обнаруживали.

Пациентку, находившуюся в бессознательном состоянии, последовательно переводили в несколько других лечебных учреждений неврологического профиля. Все это время больная находилась под нашим наблюдением. В связи с прогрессирующим истончением сквозного трансплантата на правом глазу была проведена повторная операция: биопокрывтие трансплантата склеророговичным лоскутом в сочетании с тарзорафией.

Через 7 мес. после операции склерокератопластики, в июне 2009 г., общее состояние пациентки улучшилось: больная стала понимать обращенную речь, выполнять команды. Отмечали появление минимальных активных движений.

После нескольких курсов восстановительного лечения в течение последующих 2 лет отмечалась положительная динамика: пациентка начала самостоятельно сидеть, вставать и ходить, восстановилась самостоятельная речь, улучшилась артикуляция. В течение всего срока наблюдения состояние правого глаза было стабильным, ВГД при пальпаторном измерении соответствовало норме, сквозной трансплантат мутный (рис. 1Г).

Спустя два года после операции склерокератопластики: сознание пациентки ясное, контактна, полностью ориентирована в пространстве, времени и собственной личности, речевые функции сохранены, когнитивных нарушений нет. Интеллект и мнестические функции сохранены.

OD – состояние после склерокератопластики, помутнение трансплантата, афакия, аниридия, исход склеромалии. OS – фтизис. На OS установлен косметический протез.

В 2012 г. в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» на единственном зрячем правом глазу с оптической целью были последовательно проведены 2 сквозные рекератопластики в связи с «чистым» лизисом трансплантатов и их микроперфорацией. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. В течение последующих 4 лет состояние OD стабильное, трансплантат прозрачен, опалесцирует, врастание поверхностных сосудов. Окружающая роговицу склера резко истончена (рис. 2).

Острота зрения: OD = 0,05 sph + 9,0 = 0,1; OS – неправильная светопроекция. Внутриглазное давление OD – 19 мм рт. ст. По данным электрофизиологического исследования: на OD электрочувствительность сетчатки сохранна, отмечены уме-



Рис. 1Г. Вид пациентки П. спустя год после первой операции склерокератопластики. Помутнение сквозного трансплантата на правом глазу, фтизис левого глаза

Fig. 1Г. Patient P. in one year after the first sclerokeratoplasty. Opacity of the penetrating transplant on the right eye, phthisis bulbi of the left eye



Рис. 2. OD – сквозной трансплантат прозрачен, резкое истончение окружающей склеры

Fig. 2. OD – penetrating transplant is transparent, extreme scleral thinning

ренное снижение проводимости зрительного нерва, выраженное снижение уровня КЧСМ. Лабиальность: OD – 28 Гц, OS – 16 Гц; КЧСМ: OD – 28, OS – 0.

Обсуждение

Представленный клинический случай двухстороннего кератосклерита, вызванного синегнойной палочкой у больной, находящейся в коме, является трагической иллюстрацией неблагоприятного течения синегнойной инфекции – 7 дней существования

и прогрессирования гнойного кератосклерита ОУ без адекватного лечения привели к резкому снижению зрительных функций и угрозе полной потери зрения на обоих глазах.

Безотлагательно выполненная операция лечебной склерокератопластики с промыванием и внутриглазным введением высокого разведения антибиотика явилась единственным шансом спасения зрения на ОД. На ОС имелась перфорация на фоне развитого гнойного кератосклерита и гнойного иридоциклита и, по-видимому, эндофтальмит, несмотря на все предпринятые меры спасти глаз не удалось.

Острота зрения с коррекцией после проведенных трех операций (склерокератопластики и двух сквозных кератопластик) на единственном правом глазу составила 0,1, что можно считать удовлетворительным результатом.

Пациентам в коме на ИВЛ, у которых имеются признаки «вентиляционного глаза», следует профилактически применять ежедневные инстилляциии антисептиков (витабакт, окомистин) и корнеопротекторов (корнерогель) 3–4 раза в день, а также заклеивать веки пластырем либо надевать на пациентов защитные (плавательные) очки во избежание пересыхания роговицы. Во избежание контаминации роговицы синегнойной палочкой обработку трахеостомических трубок следует проводить только после заклеивания глаз пациентов.

При развитии первых признаков гнойного кератоконъюнктивита штатным офтальмологам, консультирующим в ОРИТ, следует учитывать высокую вероятность молниеносного развития гнойного процесса в глазу и назначать активную антибактериальную терапию, применяя форсированные (10–12 раз в сутки и чаще в зависимости от клинической картины) инстилляциии глазных капель 2 групп анти-

биотиков последних поколений – аминогликозида (неттацин, тобрамицин) и фторхинолона (офтаквикс, вигамокс, зимар, флоксал) в первые 24–48 ч с постепенным снижением кратности закапывания до купирования острых явлений кератита.

Заключение

Развитая язва роговицы, вызванная синегнойной палочкой, характеризуется злокачественным течением, быстрым, иногда молниеносным прогрессированием и исключительно тяжелыми последствиями, особенно в тех случаях, когда язвенный процесс разрушает не только роговицу, но и захватывает склеру и сопровождается расплавлением этих оболочек.

Неотложная операция в сочетании с применением комплекса новейших антибиотиков (интраоперационное промывание тканей переднего отрезка раствором высокого разведения оксифлоксацина, интравитреальное введение высокого разведения амикацина, форсированные инстилляциии глазных капель-антибиотиков офтаквикса, тобрекса, антиферментной терапии – гордокс, контрикал), ежедневные обильные промывания конъюнктивальной полости растворами антисептиков в послеоперационном периоде позволили остановить бурное прогрессирование синегнойной инфекции глаз и сохранить зрение на одном глазу.

Следует уделять особое внимание состоянию глаз пациентов, находящихся в ОРИТ в коме и подключенных к аппаратам ИВЛ, в связи с ослабленным общим иммунитетом, высоким риском возникновения экспозиционной кератопатии и последующего инфицирования роговицы, высокой патогенностью синегнойной палочки и быстрой прогрессией гнойной язвы роговицы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Карабак В. И. и др. Лечение нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких у хирургических больных // *Consilium medicum*. – 2001. – № 1. – С. 15–18.
2. Илюкевич Г. В. Синегнойная инфекция: в новый век со старой проблемой. Медицинские новости. – 2004. – № 12. – URL: <http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?type=1>
3. Каспаров А. А., Садыхов А. К., Маложен С. А. Лечение гнойных язв роговицы // *Вестник офтальмологии*. – 1987. – Т. 103, № 6. – С. 67–71.
4. Каспарова Е. А. Гнойные язвы роговицы: клиника, диагностика, лечение // *Вестник офтальмологии*. – 2015. – № 6. – С. 106–119.
5. Каспарова Е. А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификации // *Вестник офтальмологии*. – 2015. – № 5. – С. 87–97.
6. Кочергин С. А., Кочергин А. С., Кошевая О. П. Применение слезозаместительной терапии в профилактике офтальмологических осложнений у пациентов реанимационных отделений // *Офтальмология*. – 2015. – Vol. 12, № 2. – Р. 48–52.
7. Стречунский Л. С. Профиль чувствительности проблемных микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии // *Consilium Medicum*. – 2002. – Экстра-выпуск. – С. 6–9. URL: <http://www.dissercat.com/content/arkhitektonika-mikrobnoi-ekologii-v-otdelenii-gnoinoi-khirurgii-gorodskoi-klinicheskoi-bolnii#ixzz3Iz0ceDkf>

REFERENCES

1. Gologorskiy V.A., Gelfand B.R., Karabak V.I. et al. Management of nosocomial pneumonia associated with artificial pulmonary ventilation in surgery patients. *Consilium Medicum*. 2001. no. 1, pp. 15-18. (In Russ.)
2. Ilyukevich G.V. Infection caused Ps. aeruginosa: an old problem in the new century. *Meditsinskiye Novosti*, 2004. no. 12, URL: <http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?type=1>
3. Kasparov A.A., Sadykhov A.K., Malozhen S.A. Management of purulent corneal ulcers. *Vestnik Oftalmologii*, 1987, vol. 103, no. 6, pp. 67-71. (In Russ.)
4. Каспарова Е.А. Purulent corneal ulcers: manifestations, diagnostics, treatment. *Vestnik Oftalmologii*, 2015, no. 6, pp. 106-119. (In Russ.)
5. Kasparova E.A. Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis, classification. *Vestnik Oftalmologii*, 2015, no. 5, pp. 87-97. (In Russ.)
6. Kochergin S.A., Kochergin A.S., Kosheva O.P. Tear substitutive therapy in the prevention of ophthalmologic complication in the patients of intensive care units. *Oftalmologiya*, 2015, vol. 12, no. 2, pp. 48-52.
7. Strachunskiy L.S. Sensitivity profile of difficult bacteria in intensive care units. *Consilium Medicum*, 2002, extra issue, pp. 6-9. (In Russ.) URL: <http://www.dissercat.com/content/arkhitektonika-mikrobnoi-ekologii-v-otdelenii-gnoinoi-khirurgii-gorodskoi-klinicheskoi-bolnii#ixzz3Iz0ceDkf>

8. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 108–121.
9. Alvarenga A. V., Ercole F. F., Botoni F. A. et al. Corneal injuries: incidence and risk factors in the Intensive Care Unit // *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* – 2011. – Vol. 19, № 5. URL: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692011000500005>.
10. Bertrand X., Thouverez M., Talon D. et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units // *Int. Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 1263–1268.
11. Krachmer J. H., Mannis M. J., Holland E. J. et al. Bacterial keratitis // *Cornea.* – 2005. – Elsevier Mosby. – P. 1014–1015.
12. Marquart M. E., O'Callaghan R. J. Infectious keratitis: secreted bacterial proteins that mediate corneal damage // *J. Ophthalmol.* – 2013. – P. 369094.
13. Pollack M. Principles and practice of infectious diseases. – London, 1995. – P. 1980–2003.
14. Raber I. M., Laibson P. R., Kurz G. H. et al. Pseudomonas corneal-scleral ulcers // *Am. J. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 92. – P. 353.
15. Rosenberg J. B., Eisen L. A. Eye care in the intensive care unit: narrative review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 12. – P. 3151–3155.
16. Singb N., Yu V. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 1496–1499.
8. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.*, 2002, vol. 28, pp. 108-121.
9. Alvarenga A.V., Ercole FF, Botoni F.A. et al. Corneal injuries: incidence and risk factors in the Intensive Care Unit. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.*, 2011, vol. 19, no. 5, URL: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692011000500005>.
10. Bertrand X., Thouverez M., Talon D. et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Int. Care Med.*, 2001, vol. 27, pp. 1263-1268.
11. Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J. et al. Bacterial keratitis. *Cornea.* 2005, Elsevier Mosby, pp. 1014-1015.
12. Marquart M.E., O'Callaghan R.J. Infectious keratitis: secreted bacterial proteins that mediate corneal damage. *J. Ophthalmol.*, 2013, pp. 369094.
13. Pollack M. Principles and practice of infectious diseases. London, 1995, pp. 1980-2003.
14. Raber I. M., Laibson P.R., Kurz G.H. et al. Pseudomonas corneal-scleral ulcers. *Am. J. Ophthalmol.*, 1982, vol. 92, pp. 353.
15. Rosenberg J.B., Eisen L.A. Eye care in the intensive care unit: narrative review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 12, pp. 3151-3155.
16. Singb N., Yu V. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest*, 2000, vol. 117, pp. 1496-1499.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ НИИ глазных болезней РАМН,
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б.

Каспаров Аркадий Александрович

профессор, академик РАЕН,
заведующий отделением патологии роговицы.
Тел.: 8 (499) 248–03–19.
E-mail: soleilhilarite@gmail.com

Каспарова Евгения Аркадьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный
сотрудник отделения патологии роговицы.
Тел.: 8 (499) 248–06–75.
E-mail: kasparova_jane@mail.ru

Зайцев Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук, младший научный
сотрудник отделения патологии роговицы.
Тел.: 8 (499) 248–06–75.
E-mail: al.zayceff@yandex.ru

Каспарова Елизавета Аркадьевна

доктор медицинских наук, офтальмолог.
E-mail: cornea@live.com

Шуцунь Ван

кандидат медицинских наук, аспирант.
E-mail: shuqunwang@yahoo.com

FOR CORRESPONDENCE:

Eye Diseases Research Institute,
11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021

Arkady A. Kasparov

Professor, Academician of RANS,
Head of Corneal Pathology Department.
Phone: +7 (499) 248-03-19.
E-mail: soleilhilarite@gmail.com

Evgeniya A. Kasparova

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher of Corneal Pathology Department.
Phone: +7 (499) 248-06-75.
E-mail: kasparova_jane@mail.ru

Aleksey V. Zaytsev

Candidate of Medical Sciences,
Junior Researcher of Corneal Pathology Department.
Phone: +7 (499) 248-06-75.
E-mail: al.zayceff@yandex.ru

Elizaveta A. Kasparova

Doctor of Medical Sciences, Ophthalmologist.
E-mail: cornea@live.com

Wang Shuqun

Candidate of Medical Sciences, Graduate Student.
E-mail: shuqunwang@yahoo.com

ISSN 2078-5658 (Print)
ISSN 2541-8653 (Online)
www.vair-journal.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Научно-практический журнал
«Вестник анестезиологии и реаниматологии»,
Том 14, № 3, 2017

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36877 от 20 июля 2009 г.

129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»: 20804

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в типографии «П-ЦЕНТР»

Главный редактор
Академик РАН, проф. Ю. С. ПОЛУШИН

Зам. главного редактора
Д.м.н. И. В. ШЛЫК

Ответственный секретарь
К.м.н. И. В. ВАРТАНОВА
vestnikanestrean@gmail.com

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestrean@gmail.com

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор
Е. Н. Курючина

Корректор
Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка
А. Д. Фуфаев

Служба рекламы
А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

Scientific Practical Journal
Messenger of Anesthesiology and Resuscitation,
Volume 14, no. 3, 2017

Registration Certificate no. FS77-36877 as of July 20, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

13-1, Akademika Korolyova St., Moscow, 129515

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION: 20804

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 1000 copies.
Printed by P-Centre

Editor-in-Chief
Academician of RAS, Professor YU. S. POLUSHIN

Deputy Editors-in-Chief
Doctor of Medical Science I. V. Shlyk

Executive Secretary
Candidate of Medical Science I. V. Vartanova
vestnikanestrean@gmail.com

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestrean@gmail.com

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ООО NEW TERRA
Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager
Yu. B. Berdnikova,
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor
E. N. Kuryuchina

Corrector
E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design
A. D. Fufaev

Advertisement Service
A. A. Perunova
E-mail: Perunova@fiot.ru

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ. НИ ОДНА ЧАСТЬ ЭТОГО ИЗДАНИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ЗАНЕСЕНА В ПАМЯТЬ КОМПЬЮТЕРА ЛИБО ВОСПРОИЗВЕДЕНА ЛЮБЫМ СПОСОБОМ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПИСЬМЕННОГО РАЗРЕШЕНИЯ ИЗДАТЕЛЯ.

ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THE CONTENT OF THIS JOURNAL MAY BE DOWNLOADED AND REPRODUCED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, EXCEPT WITH THE PRIOR WRITTEN PERMISSION OF THE PUBLISHER.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Вестник АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Научно-практический журнал



Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ
индекс – 20804
2. На сайте Объединенного каталога «Пресса России»
<http://www.ppressa-rf.ru>
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
E-mail: perunova@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1
Тел. +7 (495) 223-71-01,
e-mail: julia@fiot.ru

ТРАНЕКСАМ®

транексамовая кислота

Медикаментозная технология кровосбережения



Эффекты:¹

- Кровесберегающий
- Противовоспалительный
- Анальгетический

- Уменьшает объем периперационной кровопотери на 40-50%^{2,3,4}
- Снижает потребность в донорских элементах крови на 30%⁵
- Оказывает системный противовоспалительный эффект⁶
- Достоверно снижает смертность у больных с политравмой⁷
- Не повышает риск тромботических осложнений⁷

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Транексам. Регистрационный номер: ЛПС-001709/07

2. Zabeeda D. et al. Tranexamic acid reduces bleeding and the need for blood transfusion in primary myocardial revascularization. Ann Thorac Surg 2002; 74:733-738.

3. Ker K., Edwards P., Perel P. et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ 2012; 344: e3054.

4. Аржакова Н.И., Бернакевич А.И., Шушпанова Е.В. Кровесберегающий эффект Транексама при эндопротезировании тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова, 2009-№4-С.13-18.

5. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London National Institute for Health and Clinical Excellence - January 2007

6. Juan J Jiménez et al, «Safety and Effectiveness of two treatment regimens with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial», Journal of Cardiothoracic Surgery 2011, 6:138.

7. CRASH-2 trial collaborators, Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 3 6:23-32.

Реклама.

Дата выпуска рекламного материала: июнь 2017 г.

