

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

# Вестник

## АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

**ТОМ 14  
№ 5 2017**

Научно-практический журнал



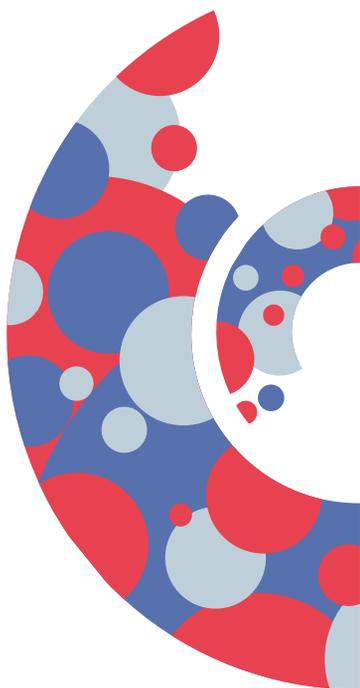
[www.vair-journal.com](http://www.vair-journal.com)

11-13 мая, 2018

Санкт-Петербург  
Парк Инн Прибалтийская

## ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



#### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Междисциплинарные проблемы организации и оказания скорой медицинской и анестезиолого-реаниматологической помощи на догоспитальном и госпитальном этапах в повседневной практике и в чрезвычайных ситуациях
- Анестезия и интенсивная терапия у взрослых и детей в неотложной хирургии, акушерстве-гинекологии, кардио-торакальной и сосудистой хирургии, травматологии-ортопедии, нейрохирургии
- Интенсивная терапия у пациентов нехирургического профиля с органной дисфункцией
- Осложнения и последствия интенсивной терапии и анестезии в ближайшем и в отдаленном периодах
- Новые медицинские технологии в анестезиологии и реаниматологии
- Подготовка кадров

#### ОРГАНИЗАТОРЫ



ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
им. И.П. Павлова  
Минздрава России

#### ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



Компания «СТО Конгресс»

#### ПРИ УЧАСТИИ



ПЕТЕРБУРГСКОЕ  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ  
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО

НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова  
Минздрава России



Российская «Ассоциация  
анестезиологов-  
реаниматологов»



Санкт-Петербургское  
научно-практическое  
общество анестезиологов  
и реаниматологов



Российское общество врачей  
скорой медицинской помощи



Межрегиональная  
общественная организация  
«Сепсис-форум»



Научное общество  
«Клиническая  
гемостазиология»

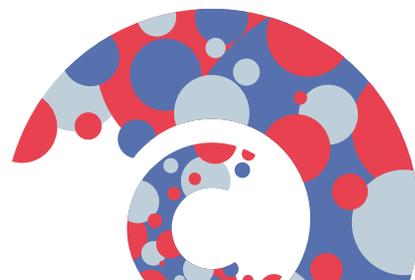
#### КОНТАКТЫ:

Лилия Обухова

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

E-mail: [ccm-congress2018@ctogroup.ru](mailto:ccm-congress2018@ctogroup.ru)

[www.ccm-congress2018.ru](http://www.ccm-congress2018.ru)





**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. Арбух**

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, 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 «Национальный медицинский 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

**Суботин 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

### ПОДГОТОВКА КАДРОВ И ОРГАНИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*Губайдуллин Р. Р., Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е.*

Клинико-экономическая оценка использования ингаляционных анестетиков ..... 8

*Полушин Ю. С., Шаповалов К. Г.*

Готово ли сообщество врачей анестезиологов-реаниматологов к системе непрерывного медицинского образования? ..... 21

### АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ

*Глуценко В. А., Кобрин В. П., Репников В. В., Кобрина В. В.*

Механизмы образования узлов на эпидуральном катетере ..... 26

*Аджигалиев Р. Р., Баутин А. Е., Илов Н. Н., Пасюга В. В., Тарасов Д. Г.*

Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения .... 34

*Гендель Л. Л., Соколов А. А., Губанова С. Н., Адамова И. Ю., Левашов П. А.*

Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» в лечении пациентов с сепсисом. .... 42

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Борисов Д. Б., Истомина В. А., Киров М. Ю.*

Интраоперационная протективная искусственная вентиляция легких в абдоминальной хирургии. .... 51

*Исмагилов А. Д., Ших Е. В., Сизова Ж. М., Выжигина М. А.*

Пути повышения безопасности комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на интервал QT, в амбулаторно-поликлинической практике ..... 59

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Прохоров А. В., Халимов Ю. Ш., Гайдук С. В., Гаврилин С. В., Мешаков Д. М., Чепель А. И.*

Современное состояние и перспективы диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме ..... 66

*Ломиворотов В. В., Дерягин М. Н., Абубакиров М. Н., Фоминский Е. В., Непомнящих В. А.*

Дефицит тиамин и его коррекция при критических состояниях ..... 73

*Ошоров А. В., Полутан А. А., Бусанкин А. С., Тарасова Н. Ю.*

Особенности настройки уровня ПДКВ у пациентов с ОРДС и внутричерепной гипертензией. .... 82

### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

*Храпов К. Н., Шлык И. В., Захаренко А. А., Трушин А. А., Васильева М. А.*

Случай газовой эмболии воротной вены с развитием острого нарушения мозгового кровообращения ..... 91

### ПРИЛОЖЕНИЕ: ТЕЗИСЫ ПОБЕДИТЕЛЕЙ КОНКУРСА РАБОТ УЧАСТНИКОВ VII МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ»

*Габдулхаков Р. М., Рахимова Р. Ф., Лutfарахманов И. И., Биктимирова Г. А., Вакеев Б. В.*

Гемокоагуляционные расстройства при политравме ..... 97

*Докукин А. А., Заречнова Н. В., Акифьева Е. И., Афанасьева А. В., Хахин В. Б.*

Оценка безопасности ранней вертикализации пациентов после плановых вмешательств по поводу объемных образований головного мозга ..... 98

<b>Жихарев В. А., Бостанова А. М., Шанина Л. Г.</b>	
Связь волемиической поддержки с развитием острой послеоперационной дыхательной недостаточности после торакальных онкологических операций . . . . .	<b>99</b>
<b>Зерний Е. Ю., Кабанова Е. И., Бакиева В. Е., Сотикова Л. Ф., Сенин И. И.</b>	
Митохондриально-адресованная антиоксидантная терапия в профилактике периоперационной эрозии роговицы . . . . .	<b>101</b>
<b>Лучанский В. В., Алексеев Е. М.</b>	
Комфорт во время каротидной эндартерэктомии в условиях регионарной анестезии с позиции врача и пациента . . . . .	<b>102</b>
<b>Матлубов М. М., Семенухин А. А., Хамдамова Э. Г.</b>	
Выбор оптимальной анестезиологической тактики при кесаревом сечении у пациенток с ожирением . . . . .	<b>104</b>
<b>Морозов Д. В., Боронина И. В., Рябцева А. А., Никулина Т. А.</b>	
Анальгетическая эффективность и влияние на моторную функцию нижней конечности блокады бедренного нерва либо приводящего канала в сочетании с блокадой большеберцового нерва после эндопротезирования коленного сустава . . . . .	<b>106</b>
<b>Рычков И. А., Горяев Р. В.</b>	
Поиск безопасного метода обезболивания при трансуретральной резекции мочевого пузыря у пациентов высокого риска . . . . .	<b>107</b>
<b>Смирнова Н. Н., Онищенко Е. В.</b>	
Мозговой кровоток и послеоперационные когнитивные дисфункции при операциях на органах брюшной полости . . . . .	<b>109</b>
<b>Шветский Ф. М., Потиевская В. А.</b>	
Цитоморфометрические особенности изменения структуры митохондрий лимфоцитов при ксеноновой анестезии . . . . .	<b>110</b>



## 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. Vladimirovsky 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. Vladimirovsky 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

### PERSONNEL TRAINING AND ORGANIZATION OF ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

*Gubaydullin R. R., Belousov D. Yu., Cheberda A. E.*  
 Clinical and economic evaluation of inhalation anesthetics use ..... 8

*Polushin Yu. S., Shapovalov K. G.*  
 Is the community of anesthesiologists and emergency physicians ready for the system of continuous medical education? ..... 21

### ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS

*Gluschenko V. A., Kobrin V. P., Repnikov V. V., Kobrina V. V.*  
 Mechanisms of epidural catheter knotting ..... 26

*Adzhigaliev R. R., Bautin A. E., Ilov N. N., Pasyuga V. V., Tarasov D. G.*  
 Various effects of narcotic analgesics on the changes in cytokine activities during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass ..... 34

*Gendel L. L., Sokolov A. A., Gubanova S. N., Adamova I. Yu., Levashov P. A.*  
 First Clinical Experience of using column for LPS-adsorption of Toxipak in treatment of sepsis patients ..... 42

### HELPING PRACTICING DOCTORS

*Borisov D. B., Istomin V. A., Kirov M. Yu.*  
 Peri-operative protective artificial pulmonary ventilation in abdomen surgery ..... 51

*Ismagilov A. D., Shikh E. V., Sizova ZH. M., Vyzhigina M. A.*  
 The ways to enhance safety of combinations of drugs prolonging QT interval in the out-patient and polyclinic practice ..... 59

### LITERATURE REVIEWS

*Prokhorov A. V., Khalimov Yu. Sh., Gayduk S. V., Gavrilin S. V., Meshakov D. M., Chepel A. I.*  
 Current state and perspective of diagnostics of nosocomial pneumonia in those injured with multiple trauma ..... 66

*Lomivorotov V. V., Deryagin M. N., Abubakirov M. N., Fominskiy E. V., Nepomnyaschikh V. A.*  
 Thiamine deficiency and its management in critical states ..... 73

*Oshorov A. V., Polupan A. A., Busankin A. S., Tarasova N. Yu.*  
 Specific features of PEEP adjustment in the patients with acute respiratory distress syndrome and intracranial hypertension ..... 82

### CLINICAL CASES

*Khrapov K. N., Shlyk I. V., Zakharenko A. A., Trushin A. A., Vasilyeva M. A.*  
 The clinical case of portal venous gas followed by development of acute cerebral circulation disorder ... 91

### ANNEX: ABSTRACTS OF THE WINNERS OF CONTEST AMONG PARTICIPANTS OF THE 7TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON SAFETY ISSUES IN ANESTHESIOLOGY

*Gabdulkhakov R. M., Rakhimova R. F., Lutfarakhmanov I. I., Biktimirova G. A., Vakeev B. V.*  
 Clotting disorders in multiple trauma ..... 97

*Dokukin A. A., Zarechnova N. V., Akifieva E. I., Afanasieva A. V., Khakhin V. B.*  
 Evaluation of safety of early verticalisation of the patients after planned surgery due to mass cerebral lesions ..... 98

<b>Zhikharev V. A., Bostanova A. M., Shanina L. G.</b>	
The relation between volemic support and development of acute post-operative respiratory failure after thoracic oncologic surgery . . . . .	<b>99</b>
<b>Zerniy E. Yu., Kabanova E. I., Baksheeva V. E., Sotikova L. F., Senin I. I.</b>	
Mitochondrially addressed anti-oxidant therapy for prevention of peri-operative corneal erosion . . . . .	<b>101</b>
<b>Luchanskiy V. V., Alekseev E. M.</b>	
Comfort during carotid endarterectomy under regional anesthesia from the doctor's and patient's positions . . . . .	<b>102</b>
<b>Matlubov M. M., Semenikhin A. A., Khamdamova E. G.</b>	
The selection of the most optimal anaesthesiologic tactics during caesarean section in obese patients . . . . .	<b>104</b>
<b>Morozov D. V., Boronina I. V., Ryabtseva A. A., Nikulina T. A.</b>	
Analgesic efficiency and effect on motor function of the lower extremity of block of femoral nerve or adductor canal combined with tibial nerve block after total knee replacement . . . . .	<b>106</b>
<b>Rychkov I. A., Garyaev R. V.</b>	
Searching for safe pain relief in transurethral resection of urinary bladder in high risk patients . . . . .	<b>107</b>
<b>Smirnova N. N., Onischenko E. V.</b>	
Cerebral blood flow and post-operative cognitive dysfunctions in abdomen surgery . . . . .	<b>109</b>
<b>Shvetskiy F. M., Potievskaya V. A.</b>	
Cytomorphometric specific changes in the structure of lymphocyte mitochondria in xenon anesthesia . . . . .	<b>110</b>



## Центр реабилитации МЕДСИ под руководством академика РАН Лядова К.В.

### Реабилитация и восстановление пациентов, перенесших:

- ✓ инсульт, черепно-мозговую и спинно-мозговую травмы;
- ✓ травму опорно-двигательного аппарата, артроскопические вмешательства и эндопротезирование суставов;
- ✓ деформацию и заболевания позвоночника;
- ✓ онкологические заболевания.



Реабилитация может и должна начинаться с первых дней заболевания в отделении реанимации.

Клиническая больница МЕДСИ на Пятницком шоссе принимает взрослых пациентов для продолжения лечения и реабилитации (физической, неврологической, психо – социальной) на любых стадиях заболевания, включая реанимационных пациентов, в том числе на искусственной вентиляции легких. За плечами специалистов Центра стоит 20-ти летний опыт разработок в реабилитации. Уникальные авторские методики, направленные на:

- ✓ активацию клеток коры головного мозга, отвечающих за движения туловища и конечностей;
- ✓ восстановление самостоятельного глотания, памяти, речи, мышления.

### В Центре реабилитации реализуется

- ✓ Навигационная транскраниальная стимуляция головного мозга для восстановления двигательной и речевой функций.
- ✓ Программа когнитивного тренинга: БОС по ЭЭГ.
- ✓ Программируемая электромиостимуляция.
- ✓ Персонализированная диагностика: электронейромиография, исследования вызванных потенциалов головного мозга.

Оказываем помощь в организации транспортировки из любой точки РФ и мира.

Центр реабилитации оснащен высокотехнологичным оборудованием: комплекс «Амадео», система «HandTutor» и «ArmTutor», рефлекторно-нагрузочные костюмы, устройство «Экзарта», баланс-платформа «Хубер», лечебные бассейны, водолечебница, Geo (роботизированная система кинематики ходьбы).



(495) 755 80 83

(495) 7 800 500

КБ МЕДСИ

на Пятницком шоссе  
Московская обл.,  
6 км Пятницкого шоссе,  
[www.medsir.ru](http://www.medsir.ru)

И М Е Ю Т С Я П Р О Т И В О П О К А З А Н И Я  
Н Е О Б Х О Д И М А К О Н С У Л Ь Т А Ц И Я С П Е Ц И А Л И С Т А

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-8-19

# КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Р. Р. ГУБАЙДУЛЛИН<sup>1</sup>, Д. Ю. БЕЛОУСОВ<sup>2</sup>, А. Е. ЧЕБЕРДА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЦГМА УД Президента РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Одним из распространенных современных ингаляционных анестетиков является севофлуран, а также появившийся в российской практике в 2012 г. десфлуран. Данные препараты обладают во многом схожими свойствами, однако десфлуран обеспечивает более раннее восстановление когнитивных функций и сокращает время до экстубации. Влияние этих свойств на фармакоэкономические показатели и стало предметом данного исследования.

**Цель:** оценить фармакоэкономические характеристики анестезии с применением десфлурана и севофлурана в медицинской организации (МО) с изучением влияния на производительность хирургической бригады, а также на возможность внедрения Fast-Track-протокола в условиях РФ.

**Методика.** Горизонт моделирования для сравниваемых схем не превышал 1 года для анализа «затраты–эффективность» (СЕА). Для анализа влияния на бюджет (ВИА) и дополнительного анализа Fast-Track-протокола горизонт составил 3 года. В качестве источника данных о безопасности и клинической эффективности использованы результаты рандомизированных клинических исследований. Для анализа сформированы симулируемые группы (по 100 пациентов в каждой). Использована модель «дерево принятия решений», учитывавшая прямые медицинские затраты на анестезию, а также на хирургическое вмешательство в целом (анализ выполняли при правосторонней гемиколэктомии). В качестве критерия эффективности в рамках СЕА использовано число операций, проводимых при условии максимальной загрузки МО, при этом учитывался также полный объем затрат на дополнительные операции.

**Результат.** Десфлуран показал наибольшую абсолютную эффективность, выраженную как число операций при условии максимальной загрузки МО, и наибольшую эффективность затрат, т. е. наименьший показатель «затраты–эффективность» (СЕР). Показатель СЕР для схемы на основе десфлурана составил 63 251 руб., а севофлурана – 63 841 руб. Анализ влияния на бюджет показал, что использование десфлурана снижает бюджетное бремя на 153 467 руб. за 3 года (при условии 247 операционных дней в год и нагрузки – 3 операции в день). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов.

Анализ гипотетического внедрения Fast-Track-методологии показал, что его применение ассоциировано со снижением бюджетного бремени на 8 013 182 руб.

**Вывод.** Применение анестезиологических схем на основе десфлурана показало большую эффективность с наилучшим показателем «затраты–эффективность» и снижение бюджетного бремени.

**Ключевые слова:** десфлуран, севофлуран, гемиколэктомия, хирургия, фармакоэкономика, эффективность затрат, ингаляционная анестезия, низкопоточная анестезия

**Для цитирования:** Губайдуллин Р. Р., Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. Клинико-экономическая оценка использования ингаляционных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 8-19. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-8-19

## CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF INHALATION ANESTHETICS USE

R. R. GUBAYDULLIN<sup>1</sup>, D. YU. BELOUSOV<sup>2</sup>, A. E. CHEBERDA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow, Russia

Sevoflurane is one of the widely used inhalation anesthetics as well as desflurane, which started to be used in Russia in 2012. These drugs possess similar properties; however, desflurane provides faster restoration of cognitive functions and reduces the time to extubation. This study was aimed to investigate the impact of properties of these medications on pharmacoeconomic parameters.

The objective is to evaluate pharmacoeconomic parameters of anesthesia with desflurane and sevoflurane in a medical unit, investigating their impact on the performance of surgical teams and opportunity to introduce Fast-track surgery in the Russian Federation.

**Methods.** For the purpose of cost-effectiveness analysis (CEA), the time period for simulation of the compared regimens made 1 year. And the time period for budget impact analysis (BIA) and additional analysis of Fast-Track surgery made 3 years. Results of randomized clinical trials were used as a source of data on safety and clinical efficiency. The simulated groups (100 patients each) were formed for the purpose of analysis. The decision tree was used, including all direct medical costs of anesthesia, and surgery in general (dextral hemicolectomy was analyzed). The number of surgeries performed in case of the maximum load in a medical unit was used as an efficiency criterion for CEA, and the full scope of costs for additional surgeries was also included.

**Result:** Desflurane demonstrated maximum absolute efficiency, expressed as the number of surgeries in case of the maximum load in a medical unit, i.e. the best rate of cost-effectiveness (CER). CER for the regimen with desflurane made 63,251 RUR and CER for the one with sevoflurane made 63,841 RUR, The budget impact analysis showed that use of desflurane reduced the budget costs by 153,467 RUR during 3 years (provided that there are 247 surgeries per year and 3 surgeries per day). Sensitivity analysis confirmed the invariance of the obtained results.

Analysis of potential introduction of Fast-Track surgeries showed that its use was associated with reduction of budget costs by 8,013,182 RUR.

**Conclusion:** Use of anesthesia with desflurane resulted in higher effectiveness and was the most cost-effective providing reduction of budget costs.

**Key words:** desflurane, sevoflurane, hemicolectomy, surgery, pharmacoeconomics, cost-effectiveness, inhalation anesthesia, low-flow anesthesia

**For citations:** Gubaydullin R. R., Belousov D. Yu., Cheberda A. E. Clinical and economic evaluation of inhalation anesthetics use. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 8-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-8-19

Ингаляционные анестетики (ИА) занимают особое место в современной хирургии с момента становления анестезиологии как дисциплины. Одними из первых анестетиков в хирургической практике стали ингаляционные препараты, многие из которых, такие как закись азота, до сих пор используются в клинической практике [12]. Большим прорывом в развитии анестезии стало появление изофлурана. Его более высокая переносимость по сравнению с существовавшими ранее лекарственными препаратами и отсутствие гепатотоксичности позволили существенно увеличить оперативные возможности хирургов, внедрить новые хирургические протоколы, расширить показания к применению уже существовавших оперативных вмешательств [12, 39]. В дальнейшем развитие хирургии шло рука об руку с развитием анестезиологии в целом и с разработкой новых анестезиологических препаратов. Так, в частности, большую важность для современной нейрохирургии приобрели препараты, позволяющие обеспечить крайне раннее пробуждение пациентов, в том числе непосредственно после окончания операции [28, 32].

Широкое распространение во всех отраслях хирургии получили такие современные анестетики, как севофлуран [16]. С 2012 г. [7] в российской практике стал доступен и десфлуран, обладающий схожими свойствами и представляющий интерес в контексте Fast-Track-хирургии («хирургии быстрого пути» – мультимодальной стратегии, позволяющей уменьшить стрессовые реакции и сократить время, необходимое для полного восстановления [21, 22]), что весьма значимо с клинической точки зрения [1]. Десфлуран обладает рядом позитивных свойств: раннее восстановление когнитивной функции [34], позволяющее рано переводить пациента из послеоперационной палаты (в среднем на 25 мин) [29], низкий метаболизм (малая токсичность), низкая растворимость в тканях [9]. Важно отметить, что раннее восстановление когнитивной функции особенно важно в нейрохирургии.

В настоящий момент существует большой объем информации о фармакоэкономических свойствах десфлурана в сравнении с другими лекарственными препаратами [4]. Однако сравнительное влияние десфлурана и севофлурана на время до экстубации [30], а следовательно, и на общую производительность медицинского учреждения хирургического профиля применительно к Российской Федерации (РФ) в настоящий момент еще не проанализировано.

Цель: оценить фармакоэкономические характеристики ингаляционной анестезии с применением десфлурана (Супран®) и севофлурана (Севоран®) во время основного этапа анестезии с изучением влияния на производительность хирургической бригады, а также на возможность внедрения Fast-Track-протокола в условиях РФ.

## Материал и методы

Фармакоэкономический анализ проведен в соответствии с действующим отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [18], и рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ [14, 15]. При проведении исследования использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализа влияния на бюджет; формирование выводов и рекомендаций.

Методология исследования предполагала проведение поиска научных публикаций, посвященных РКИ, сетевым метаанализам и систематическим обзорам литературы.

Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами являлись: clinical trials, meta-analysis, economics, pharmaceutical, cost, model, evaluation, desflurane, sevoflurane, Fast-Track, surgical и др.

**Критерии включения.** В анализ включены публикации, описывающие РКИ, в которых изучали эффективность и безопасность ИА с использованием сравниваемых препаратов, а также российские фармакоэкономические исследования.

**Перспектива анализа.** Данный фармакоэкономический анализ проводился с позиции интересов медицинской организации (МО), в частности влияния на производительность хирургического подразделения и затраты.

**Целевой популяцией,** используемой в анализе, были пациенты старше 40 лет, получавшие хирургическое пособие, требующие применения ингаляционной анестезии с использованием сравниваемых препаратов.

Хирургическое вмешательство, выступающее в качестве основы для проведения всех расчетов («базисное» хирургическое вмешательство), выбрано на этапе обзора литературы.

**Число анализируемых пациентов:** в каждой моделируемой альтернативной группе по 100 больных на каждую из двух симулируемых операционных.

Предполагалось, что в пределах МО имеется два обособленных симулируемых структурных подразделения (операционные, хирургические бригады и т. д.), способных параллельно выполнять однотипные хирургические процедуры, что позволяло сравнить влияние используемых схем на производительность хирургического подразделения.

**Временной горизонт.** Поскольку исследование посвящено фармакоэкономическим аспектам сравнительно краткосрочных процедур (непосредственно хирургическое вмешательство и послеоперационный период), то горизонт не превышал 1 года для нужд анализа влияния сравниваемых схем на эффективность хирургического подразделения и 3 лет

для нужд анализа влияния возможности применения Fast-Track-протокола на бюджет МО (в рамках дополнительного аналитического сценария). Для анализа влияния на бюджет горизонт также составил 3 года.

**Источники данных о сравнительной клинической эффективности:** подборка РКИ, метаанализов, клинических обзоров в рецензируемой литературе, посвященных эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив.

#### Критерии эффективности и безопасности

- Эффективность анестезиологических препаратов оценивали на основании достижения мини-

мальной альвеолярной концентрации (МАК), однако имевшаяся разница в МАК анализируемых препаратов уже отражена в параметрах сравниваемых схем, которые представлены в табл. 1. Для нужд данного анализа эффективность и безопасность в рамках двух конкретных схем являлись одинаковыми.

- В качестве критерия эффективности сравниваемых схем в целом применительно к МО выбрано изменение производительности хирургической бригады, выраженное в увеличении числа выполненных вмешательств при равном количестве операционных дней. При этом предполагалось, что потребность в хирургическом пособии системы

**Таблица 1. Основные анестезиологические параметры сравниваемых схем**

*Table 1. Main anaesthesiologic parameters of the compared regimens*

Показатели	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Приблизительный объем легких пациента, л	4,0	4,0
Объем контура наркозно-дыхательного аппарата, л	1,6	1,6
Объем флакона ингаляционного анестетика, мл	250,0	240,0
Общий расход свежего газа (за всю процедуру), л	504,0	260,0
Из него кислорода, л	252,0	130,0
Индукция		
Анестетик для вводной анестезии	Пропофол	
Масса тела пациента, кг	70,1 [44]	70,1 [44]
Дозировка пропофола, мг/флакон	500,0	500,0
Расход анестетика (пропофол), мг	160,0	160,0
Индукционная дозировка пропофола, мг/кг	2,0	2,0
Насыщение		
Используемый анестетик	Севофлуран	Десфлуран
Длительность фазы насыщения, мин	3*	2*
Объемная концентрация паров анестетика на выходе испарителя, %	6,0%	6,0%
Объемный поток свежего газа, л/мин	4,0	4,0
Расход анестетика, мл	5,0	4,0
Поддержание		
Используемый анестетик	Севофлуран	Десфлуран
Средняя длительность поддерживающей анестезии, мин	240,0	240,0
Объемная концентрация паров анестетика на выходе испарителя, %	2,1%	6,0%
Объемный поток свежего газа, л/мин	2,0**	1,0**
Расход анестетика, мл	55,0	68,5

*Примечание:* \* – соотношение рассчитано на основании источников [36, 42, 43]; \*\* – рассчитано на основании [36, 42, 43], исходя из допущения 2 л/мин для севофлурана

здравоохранения в любом случае выше. Иными словами, происходила полная загрузка, любое увеличение эффективности работы хирургической бригады приводило к увеличению числа операций.

**Препараты сравнения.** В рамках данного фармакоэкономического анализа сравнивали следующие схемы терапии с применением ИА в рамках инструкций по применению лекарственных препаратов [8, 9] (табл. 2).

Дозировки сравниваемых лекарственных препаратов и параметры оказания анестезиологического пособия были выбраны на основании рекомендаций

для конкретной базовой процедуры [10, 35]. Возраст пациента для проведения расчетов составил

**Таблица 2. Схемы анестезии с применением ингаляционных анестетиков**

*Table 2. Anesthesia regimens*

Этапы	Севофлуран	Десфлуран
Индукция	пропофол	пропофол
Насыщение	севофлуран	десфлуран
Поддержание	севофлуран	десфлуран

40–45 лет. В качестве базовой анализируемой процедуры выбрана правосторонняя гемиколэктомия, часто упоминаемая в соответствующей литературе [3, 8, 9, 17, 33, 35, 38, 40, 41]. Анестезиологические аспекты сравниваемых схем выбраны на основании имеющихся рекомендаций для данного типа хирургического вмешательства и инструкций по применению сравниваемых препаратов [3, 8, 9, 17, 35, 38, 40, 41]. Расчет также учитывал тренд к снижению объемного потока свежего газа при использовании десфлурана, документированный в ряде исследований [36, 43] и рекомендациях FDA [42].

**Источник данных о ценах на сравниваемые препараты:** оценку проводили на основании данных информационной системы Pharmindex.ru [1] с учетом НДС, в качестве цены медицинского кислорода применяли данные единой информационной системы в сфере закупок РФ [6, 19], при этом использовали самую низкую цену (в пересчете на 1 л) за 2017 г.

При расчетах стоимости проведенной анестезии использовали формулу, разработанную Dion P. [31], поскольку она широко распространена в российской и зарубежной практике и хорошо воспроизводима:

**Стоимость анестезии, руб.** = концентрация анестетика (Fd, %) на выходе из испарителя × скорость потока свежего газа (FGF, л/мин) × стоимость анестетика (руб./мл) × **К**.

**К** = [(длительность ингаляции, мин) × (молекулярная масса, грамм)] ÷ [(фактор учета молярного объема газа при 21 °С (2 412)) × (плотность, грамм/мл)].

При оценке затрат свежего газа использовали уже применявшуюся для этих целей в контексте фармакоэкономического анализа в условиях РФ формулу [4]:

**Объем свежего газа, л** = (4 × Мт × длительность анестезии, мин × FGF, л/мин) / 1 000, где Мт – масса тела пациента.

Данные о стоимости препаратов с указанием источника приведены в табл. 3.

**Таблица 3. Основные анестезиологические параметры сравниваемых схем**

*Table 3. Main anaesthesiologic parameters of the compared regimens*

Стоимость, руб.	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Лекарственный препарат для индукции (пропофол)	377,5 [1]	377,5 [1]
Флакон ингаляционного анестетика для поддерживающей анестезии и стадии насыщения (севофлуран и десфлуран соответственно)	9 822,0 [1]	9 000 [1]
Кислород, за 1 л	12, 42 [19]	

Основные параметры сравниваемых процедур, полученные на основании вышеприведенных источников и расчетов, представлены в табл. 1.

**Параметры использования ресурсов здравоохранения.** Расчет затрат в модели проводили в отношении прямых медицинских затрат, ассоциированных с проведением анестезии для нужд анализ эффективности затрат и влияния на бюджет. Данный подход был выбран потому, что косвенные немедицинские и прямые немедицинские затраты связаны (в контексте выбранной хирургической процедуры) по большей части с лечением основного заболевания, что выходит за рамки модели, а также по причине того, что существующие рекомендации [14] указывают на предпочтительность учета только прямых затрат в рамках анализа влияния на бюджет.

При выполнении оценки базовой стоимости самой хирургической процедуры (гемиколэктомии) применена методология расчета стоимости случая по клинико-статистической группе (КСГ), изложенная в приложении № 10 к Тарифному соглашению в системе обязательного медицинского страхования Белгородской области от 18 января 2017 г. [24].

$CC_{\text{кр}} = 2 (BC \times K3 \times UK \times KUC)$ , где

$CC_{\text{кр}}$  – стоимость случая;

BC – базовая ставка финансового обеспечения медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара в рублях;

K3 – коэффициент относительной затратно-кости по КСГ заболеваний;

UK – управленческий коэффициент по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации;

KUC – коэффициент уровня оказания стационарной медицинской помощи.

Поскольку оказываемая помощь относится к разряду хирургических процедур, стоимость случая при расчете по КСГ не подлежит сокращению на 50%.

Значения соответствующих коэффициентов основаны на Тарифном соглашении в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) Белгородской области от 18 января 2017 г. с приложениями [24] и представлены в табл. 4. Данное Тарифное соглашение было выбрано для настоящего исследования ввиду высокого качества организации документации и частоты обновления данных на интернет-ресурсах системы здравоохранения Белгородской области, что позволяет обеспечить большую открытость и прозрачность результатов данного исследования.

**Обзор клинико-экономической модели.** Для нужд оценки влияния сравниваемых схем на показатели эффективности работы МО сконструирована модель «древа принятия решения», в рамках которой происходило распределение общего числа операций между двумя равными по оснащению операционными бригадами, выполняющими рабо-

**Таблица 4. Стоимость базовой процедуры**

Table 4. Costs of the basic procedure

КСГ, в рамках которой выполняется гемиколэктомия	Операции на кишечнике и анальной области при злокачественных новообразованиях, уровень 2
Базовая ставка, руб.	21 548,2
КЗ	4,24
УК	0,7
КУС (использован показатель стационара ОГБУЗ «Алексеевская ЦРБ»)	0,92
Итого по КСГ стоимость «базовой» процедуры, руб.	58 838,65

ту параллельно. При этом каждая симулируемая бригада использовала одну из сравниваемых схем анестезиологического пособия. Модель представлена на рис. 1. Имеющиеся данные о нарастающей потребности в гемиколэктомии [13] позволяют считать консервативной базовую нагрузку – 3 операции в день. Это значение числа операций в сутки легло в основу расчетов. Таким образом, базовая численность симулируемых групп – 3 пациента в день (741 операция в год из расчета 247 рабочих дней в год). Предполагалось, что реальная потребность в гемиколэктомии выше уровня, выполняемого МО по умолчанию, и в случае, если одна из проанализированных схем приведет к увеличению производительности, высвободившиеся ресурсы будут направлены на проведение дополнительных операций (дополнительных гемиколэктомий). Это решение позволяет точнее отразить влияние высвобождения ресурсов хирургической бригады на эффективность МО в отношении оказания медицинской помощи населению. Данный подход также позволяет отразить тот факт, что рост числа выполняемых в день возможных операций при использовании более эффективной анестезиологической схемы неизбежно приведет к росту затрат (как ввиду возможной разницы прямых затрат, так и ввиду непосредственно большего числа операций) у более эффективной схемы.

В качестве основного варианта анализа на бюджет решено оценить влияние на затраты МО на анестетики при условии равенства хирургической



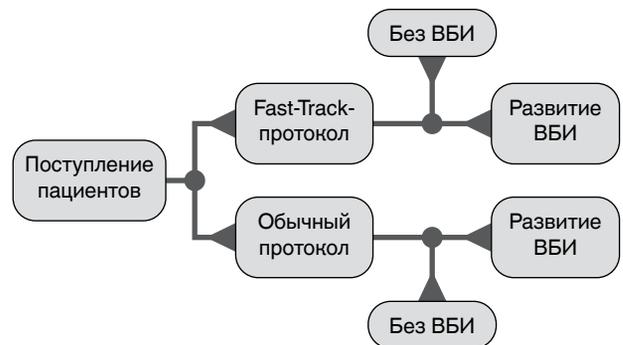
**Рис. 1.** Модель «древа принятия решения» для оценки влияния сравниваемых схем на производительность хирургической бригады

**Fig. 1.** Simulated decision tree to assess the impact of compared regimens on the performance of a surgical team

нагрузки. Данный подход позволяет выделить влияние непосредственно самой анестезиологической альтернативы на бюджетное время.

Кроме того, решено провести дополнительный анализ в отношении лекарственного препарата, показавшего превосходство в рамках анализа эффективности затрат, который оценивал влияние Fast-Track-протокола на экономические показатели.

Для этого построен дополнительный аналитический сценарий, включающий расширенное «дерево принятия решения» (рис. 2), предназначенное для оценки влияния возможности внедрения Fast-Track-протокола на бюджетное время.



**Рис. 2.** Модель «древа принятия решения» для дополнительного аналитического сценария оценки влияния возможности внедрения Fast-Track.

Примечание: ВБИ – внутрибольничная инфекция

**Fig. 2.** Simulated decision tree for additional analysis of the potential introduction of Fast-track surgeries

Note: ВБИ – nosocomial infection

На данном этапе учитывали прямые медицинские затраты, связанные с госпитализацией, и стоимость терапии внутрибольничной инфекции (ВБИ), поскольку установлена зависимость между сроками пребывания в МО и вероятностью развития ВБИ [37], а также между использованием Fast-Track-протокола и временем пребывания в МО [33]. При этом учитывали влияние развития ВБИ на общее время госпитализации [37].

Такое «дерево принятия решения» использовали в рамках симулируемого сценария для анализа, в ходе которого моделировали постепенный переход с обычного на Fast-Track-протокол со скоростью 5% пациентов в месяц. Скорость перехода (5% в месяц) являлась допущением.

#### Ключевые допущения модели

- Прирост эффективности соответствует данным Dexter et al. [30].
- Хирургические процедуры выполняются в рабочие дни в плановом порядке, число рабочих дней соответствует таковому в 2016 г. (247 рабочих дней).
- Влияние Fast-Track-протокола в российской практике будет соответствовать таковому в зарубежной практике.
- Скорость внедрения Fast-Track в практику в рамках дополнительного анализа влияния на бюджет составляет 5% в месяц.

• Сравнимые схемы отличаются только препаратом, используемым для ингаляционной анестезии, таким образом, учитываются только расходы, связанные с данным обстоятельством.

На основании моделирования проведен ряд анализов.

**Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis/CEA).** Для каждой из симулируемых групп проведен расчет показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Показатель CER выражает затраты, понесенные системой здравоохранения (или отдельной МО) для достижения определенных показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) выражена как число операций, которые МО может осуществить в год. Предполагается, что потребность в хирургическом пособии в любом случае выше, и, следовательно, любое увеличение эффективности работы хирургических бригад будет приводить к росту числа операций.

Схема, обладающая наименьшим показателем CER, считается обладающей превосходством. Анализ учитывал только прямые медицинские затраты и проводился в соответствии с формулой [25]:

$$CER = DC \div Ef, \text{ где}$$

CER – показатель эффективности затрат;  
 DC – прямые медицинские затраты;  
 Ef – эффективность (действенность).

Горизонт анализа составил 1 год.

В случае если медицинская технология с лучшим показателем «затраты–эффективность» сопряжена с увеличением затрат, также рассчитывается показатель ICER (инкрементальный коэффициент эффективности затрат), который отражает стоимость одной дополнительной единицы эффективности. В контексте данного исследования в качестве стоимости одной дополнительной единицы эффективности является стоимость одной дополнительной операции, выполненной за счет роста эффективности хирургической бригады.

**Анализ чувствительности (Sensitive Analysis/SA).** Проведен однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены десфлурана путем последовательного увеличения цены на +25% с шагом в 5%.

**Анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis/BIA).** Для оценки влияния на бюджет был построен аналитический сценарий продолжительностью 3 года, в ходе которого сравнивали бюджетное время, связанное только с прямыми медицинскими затратами на анестезиологическое пособие исходя из вышеописанной модели, при условии отсутствия дополнительной хирургической нагрузки в случае высвобождения хирургических мощностей.

Лекарственный препарат, обеспечивающий большую эффективность хирургической бригады и более раннее высвобождение мощностей МО, не

приводил в рамках ВІА к проведению дополнительных операций, чтобы отразить только бюджетное время, связанное с выбранной анестезиологической альтернативой.

Расчет ВІА осуществляли по следующей формуле:

$$BIA = (C_{des} - C_{sev}) \times O_{num}, \text{ где:}$$

ВІА – показатель разницы между сравниваемыми альтернативами (отрицательное значение указывает на экономию затрат при использовании десфлурана);

$C_{des}$  – затраты при использовании десфлурана;

$C_{sev}$  – затраты при использовании севофлурана;

$O_{num}$  – число операций за 3 года (на основании вышеописанной модели при условии отсутствия потребности в проведении дополнительных операций в случае более раннего высвобождения ресурсов МО).

Горизонт моделирования в рамках ВІА составил 3 года.

**Дисконтирование** стоимости медицинских услуг, лекарственных препаратов, исходов заболевания, нежелательных явлений и результатов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5% в год, который является типичным при проведении фармакоэкономических исследований [18, 26]. Дисконтирование осуществлялось только в отношении результатов ВІА, поскольку для анализа СЕА использовался горизонт, равный 1 году [5, 26].

**Прочее.** Все расчеты выполнены в ценах за 2016 г. в национальной валюте РФ (рубли). Все расчеты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

## Результаты и обсуждение

**Стоимость сравниваемых альтернатив.** На основании ранее описанных схем оказания анестезиологического пособия проведен расчет затрат на анестезию для анализируемой базовой операции, представленный в табл. 5.

Далее были спрогнозированы расходы МО на анестетики на основании математического моделирования с учетом влияния лекарственных препаратов сравнения на эффективность работы хирургических бригад и влияния дополнительных операций на расходы учреждения. Результаты данного расчета приведены в табл. 6.

Обратило на себя внимание то, что хотя прямые затраты на одну операцию в группе десфлурана ниже, чем в группе севофлурана (табл. 5), после того как расчет производился с учетом увеличения эффективности работы хирургической бригады на десфлуране, прямые затраты возрастали (табл. 6).

Это объясняется тем, что возросшая эффективность позволяет (при допущении о максимальной нагрузке на медицинское учреждение) выполнить

**Таблица 5. Прямые медицинские затраты на анестезиологическое пособие (из расчета на 1 операцию)**

*Table 5. Direct medical costs for anesthesia (estimated as per 1 surgery)*

Затраты	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Индукция		
Стоимость вводной анестезии, руб.	105,85	105,85
Насыщение		
Стоимость фазы насыщения, руб.	197,25	145,49
Поддержание		
Стоимость поддерживающей анестезии этой продолжительности, руб.	2 160,28	2 567,39
Затраты на медицинский кислород	2 539	2 107
Итого, руб.:	5 002,18	4 925,68

**Таблица 6. Прямые затраты на анестезиологическое пособие с учетом влияния сравниваемых схем на эффективность работы, а также влияния дополнительных выполненных операций на прямые затраты**

*Table 6. Direct costs for anesthesia considering the impact of the compared regimens on effectiveness, and impact of additional surgeries on direct costs*

Показатели	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Среднее количество операций в сутки	3	4**
Повышение производительности МО (по опыту или данным исследований)	исходное	25%***
Количество операционных суток в год (на операционную)	247	247
Стоимость одной операции ***	58 839	58 839
Количество часов поддерживающей анестезии в сутки, ч	12	12
Затраты на анестетик для вводной анестезии в сутки, руб.	318	397
Затраты на анестетик для поддерживающей анестезии в сутки, руб.	7 073	8 248
Общие затраты на анестетики в сутки, руб. (с учетом O <sub>2</sub> )	14 749	16 279
Общие затраты на анестетики в месяц, руб. (с учетом O <sub>2</sub> )	303 583	335 068
Общие затраты на анестетики в год, руб. (с учетом O <sub>2</sub> )	3 642 997	4 020 810
Итого полный объем прямых затрат за год (с учетом КСГ, на 247 операционных суток)	47 306 056	58 586 108

*Примечание:* \* – с учетом роста эффективности на основании Dexter et al. [30]; \*\* – на основании Dexter et al. [30]; \*\*\* – на основании Тарифного соглашения в системе ОМС Белгородской области с приложениями [24]

дополнительные операции (3 операции в сутки в группе севофлурана, 4 операции в сутки в группе десфлурана). Каждая такая операция сопряжена с дополнительными затратами (как в связи с до-

полнительным анестезиологическим пособием на дополнительную операцию, так и в связи с другими расходами, возникающими в рамках дополнительной операции).

**Анализ эффективности затрат.** На основании вышеописанной модели и полученных расчетов произведен анализ «затраты–эффективность», результаты которого представлены в табл. 7.

**Таблица 7. Анализ «затраты–эффективность»**

*Table 7. Cost-effectiveness analysis*

Показатели	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Затраты за 1 год, руб.*	47 306 056	58 586 108
Эффективность (количество операций)	741,00	926,25
CER, руб.	63 841	63 251

*Примечание:* \* – затраты с учетом стоимости хирургического пособия по КСГ

Наибольшей эффективностью затрат, то есть наименьшим показателем «затраты–эффективность» (CER), обладает схема оказания анестезиологического пособия с использованием лекарственного препарата десфлуран.

Как упомянуто выше, некоторый рост затрат при использовании десфлурана связан именно с тем фактом, что рост производительности хирургической бригады позволяет выполнить дополнительные операции, что требует дополнительных затрат (однако, несмотря на это, десфлуран продолжает демонстрировать наибольшую эффективность затрат).

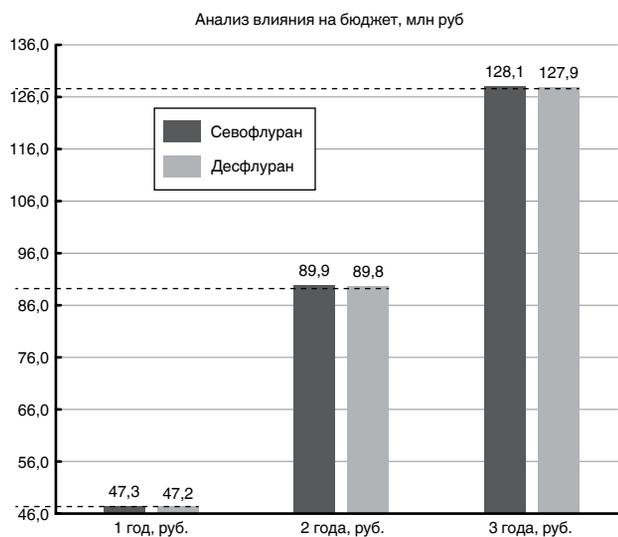
**Анализ влияния на бюджет.** По вышеописанной методологии выполнен анализ влияния на бюджет, представленный в табл. 8, рис. 3 и 4. Для нужд анализа влияния сравниваемых альтернатив на бюджет учитывали только прямые медицинские затраты. Также для устранения влияния затрат, связанных с фактом проведения дополнительных операций, введено допущение об отсутствии максимальной нагрузки на МО, что позволило отразить влияние сравниваемых анестезиологических альтернатив на структуру затрат. При расчете предполагалось, что

**Таблица 8. Анализ влияния на бюджет за 3 года**

*Table 8. Budget impact analysis for 3 years*

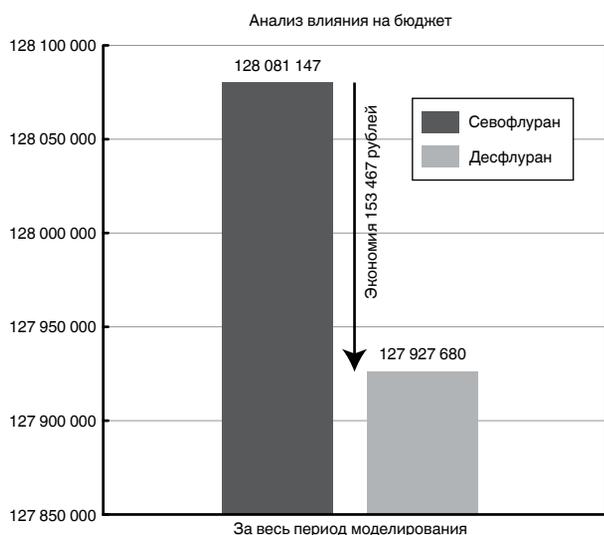
Затраты	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Первый год	47 306 056	47 249 374
Два года, с дисконтированием	89 881 507	89 773 811
Три года, с дисконтированием	128 081 147	127 927 680
Разница, руб.	–153 467	

*Примечание:* \* – отрицательное значение указывает на экономию средств при использовании десфлурана



**Рис. 3.** Результаты анализа влияния на бюджет по годам

**Fig. 3.** Results of budget impact analysis, year breakdown



**Рис. 4.** Сводные результаты анализа влияния на бюджет за 3 года

**Fig. 4.** Aggregate results of budget impact analysis for 3 years

в году 247 операционных дней и нагрузка, равная 3 операциям в день. Горизонт анализа составил 3 года.

Как видно из представленных данных, применение схемы «Десфлуран» сопряжено с некоторым снижением бюджетного бремени, что принципиально соответствует результатам, полученным в других исследованиях [4]. Отличия от предыдущих исследований связаны прежде всего с изменениями стоимости препаратов, произошедшими с момента публикации, однако данные изменения не оказали принципиального влияния на характер результата, т. е. подтверждено возникновение экономии при использовании десфлурана.

**Анализ чувствительности.** Для проверки устойчивости результатов моделирования проведен однофакторный анализ чувствительности, который оценивал влияние изменений стоимости препарата на результаты исследования.

Для подтверждения устойчивости результатов текущего анализа гипотетически повысили цену лекарственного препарата десфлуран на 1% с последующим перерасчетом показателей CER. Процедуру повторяли до достижения значения 25% либо до возникновения существенных изменений результатов анализа.

Установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат, достигающим 25%, что указывало на большую устойчивость полученных данных к возможным изменениям рыночной среды.

**Дополнительный анализ чувствительности.** Анализ влияния возможности применения Fast-Track-протокола на экономические показатели препарата, демонстрирующего превосходство в рамках СЕА-анализа. Схема с использованием лекарственного препарата десфлуран сопряжена с наибольшей эффективностью затрат, поэтому была выбрана для расчета дополнительного аналитического сценария, предназначенного для оценки внедрения Fast-Track-протокола на бюджет МО. Расчет выполняли исходя из предполагаемой потребности в хирургическом лечении, равном одной операции в день при наличии 247 рабочих дней в году. Предполагалось, что для группы десфлурана происходит переход на Fast-Track-протокол со скоростью 5% в месяц. Также был построен базовый сценарий, где переход не происходит.

Поскольку оба сценария используют один и тот же препарат, продемонстрировавший наилучший результат в ходе СЕА-анализа (десфлуран), затраты на анестезиологическое пособие были равны для обоих сценариев и не учитывались.

Разница между данными сценариями использована для оценки влияния на бюджет МО. «Базовая» продолжительность пребывания в стационаре (без Fast-Track и без внутрибольничной инфекции) составляла 13 дней [2]. В качестве «базовой» ВБИ была выбрана нозокомиальная пневмония, стоимость лечения на основании имеющихся фармакоэкономических исследований [11] составила 5 906 руб., при которой учитывали только прямые медицинские затраты на антибиотики. Стоимость одного дня пребывания в стационаре составила 4 000 руб. [20]. Число операционных дней в году было равно 247, нагрузка составляла 3 операции в день. Горизонт моделирования в рамках данного анализа составил 3 года.

Результаты анализа и показатели бюджетного бремени с учетом дисконтирования на 2 и 3 года представлены в табл. 9.

Анализ влияния на бюджет позволяет утверждать, что Fast-Track-хирургия с использованием препарата десфлуран гипотетически может обеспечить экономию более 8 млн руб. (за 3 года) на 100 прооперированных пациентов даже в условиях постепенного перехода на Fast-Track со скоростью не более 5% в месяц.

*Использование минимально рекомендованных показателей объема потока свежего газа для сево-*

**Таблица 9. Дополнительный анализ чувствительности: переход на Fast-Track-протокол****Table 9. Additional sensitivity analysis: transfer to Fast-track surgeries**

Базовый сценарий			
Затраты	1 год	2 года	3 года
Суммарные затраты для базового сценария (без внедрения), руб.	15 173 088	28 828 867	41 081 136
Сценарий перехода на Fast-Track			
Суммарные затраты для сценария внедрения Fast-Track, руб.	13 988 994	24 738 547	33 067 953
Разница между базовым сценарием и сценарием перехода, руб.	-1 184 094	-4 090 320	-8 013 182

флурана. Изменения, внесенные в инструкцию по использованию препарата Севоран® в 2016 г. [8, 23], указывают, что использование севофлурана при потоке менее 1 л/мин не рекомендуется.

Тем не менее данный показатель несколько меньше, чем показатели, использованные в вышеприведенной модели. Для того чтобы убедиться, что модель сохраняет полученные результаты при условии использования минимальной рекомендуемой для севофлурана скорости потока газовой смеси, был построен дополнительный сценарий.

В рамках этого сценария анестезиологические параметры модели изменены таким образом, что объемный поток свежего газа для севофлурана был равен 1 л/мин. При этом на основании той же методологии, которую использовали для расчета пропорционального объемного потока свежего газа для десфлурана в «исходной» версии модели, было произведено пропорциональное изменение потока свежего газа для десфлурана. Далее анализ «затраты–эффективность» был выполнен повторно с использованием новых параметров.

Результаты представлены в табл. 10.

**Таблица 10. Анализ чувствительности: влияние применения в схеме «Севофлуран» минимального рекомендованного объемного потока свежего газа****Table 10. Sensitivity analysis: impact of minimal recommended fresh gas flow in the regimen with sevoflurane**

Затраты	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Затраты за 1 год, руб.	46 192 130	57 439 732
Эффективность (количество операций)	741	926
CER, руб.	62 338	62 013

Полученные результаты указывают, что модель сохраняет устойчивость даже при использовании минимально рекомендованной скорости подачи газовой смеси в группе, использующей схему на основе севофлурана (т. е. схема с использованием десфлурана демонстрирует наименьший показатель CER даже в этих условиях).

**Сокращение продолжительности операции.** Также была проведена оценка устойчивости модели к сокращению продолжительности операции, что в рамках модели было отражено через сокращение продолжительности поддерживающей анестезии.

Построен дополнительный сценарий, при котором данный этап был на 25% короче и имел продолжительность, равную 180 мин. Далее выполнен повторно анализ «затраты–эффективность» с использованием новых параметров. Результаты представлены в табл. 11.

**Таблица 11. Анализ чувствительности: сокращение продолжительности хирургического вмешательства на 25%****Table 11. Sensitivity analysis: reduction of peri-operative time by 25%**

Затраты	Схема «Севофлуран» (Севоран®)	Схема «Десфлуран» (Супран®)
Затраты за 1 год, руб.	46 441 359	57 626 639
Эффективность (количество операций)	741	926
CER, руб.	62 674	62 215

Дополнительный анализ чувствительности показал, что результаты устойчивы к сокращению продолжительности хирургической операции на 25%. Схема с десфлураном продемонстрировала наименьший показатель «затраты–эффективность» CER, что подтверждает преимущество данной альтернативы также при сокращении продолжительности хирургического вмешательства на 25%.

Таким образом, данное моделирование применения схем оказания анестезиологического пособия с использованием лекарственных препаратов десфлуран и севофлуран показывает, что:

- применение схемы с использованием десфлурана сопряжено с наибольшей эффективностью затрат;
- применение схемы с использованием десфлурана также сопряжено с наибольшей абсолютной эффективностью (наибольшим числом операций, выполненных в условиях максимальной загрузки).

ввиду большей эффективности работы хирургической бригады (при максимальной потребности в хирургическом лечении десфлуран позволяет выполнить 926 операций в год, в то время как севофлуран только 741).

Наибольшей эффективностью затрат, то есть наименьшим показателем «затраты–эффективность» (CER), обладает схема анестезии с использованием лекарственного препарата десфлуран (показатель CER для схемы на основе десфлурана составил 63 251 руб., а при использовании севофлурана 63 841 руб. на одну операцию).

В результате анализа влияния на бюджет установлено, что применение десфлурана сопряжено со снижением бюджетного бремени в размере 153 467 руб. за 3 года (при условии 247 операционных дней в год и нагрузки, равной 3 операциям в день).

Применение Fast-Track-хирургии, в рамках которой десфлуран представляет особый интерес, сопряжено с общим снижением бремени на бюджет МО и позволяет сэкономить более 8 млн руб. за 3 года на 100 прооперированных пациентов при условии постепенного перехода на Fast-Track со скоростью 5% в месяц.

### Вывод

Полученные результаты указывают на фармакоэкономическую целесообразность применения схем

с использованием десфлурана, а также на целесообразность рассмотрения возможности внедрения Fast-Track-хирургии, в том числе с использованием данного препарата.

### Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- настоящее исследование основано на результатах зарубежных и международных РКИ.

**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. Аналитическая информация, Информационная система Pharmindex.ru [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pharmindex.ru>
2. Атрощенко А. О., Хатьков И. Е., Барсуков Ю. А., Алиев В. А., Кузьмичев Д. В., Тамразов Р. И. и др. Основные этапы развития лапароскопической хирургии в онкологической колопроктологии // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – № 1.
3. Базовый курс анестезиолога. / Руководство Всемирной федерации общества анестезиологов (WFSA). Под общей редакцией Маккормика Б., Недашковского Э. В., Кузькова В. В., 2013. [Электронный ресурс]. URL: [http://far.org.ru/files/Update\\_in\\_Anaesthesia\\_base.pdf](http://far.org.ru/files/Update_in_Anaesthesia_base.pdf). (дата обращения: 08.06.2017).
4. Белоусов Д. Ю., Афанасьева Е. В., Ефремова Е. А. Сравнительная оценка экономической эффективности применения современных ингаляционных анестетиков // Качественная клиническая практика. – 2014. – № 2. – С. 3–20.
5. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М., 2000. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
6. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9aeb8abe-8bd1-4533-adbf-e39988aac9be&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9aeb8abe-8bd1-4533-adbf-e39988aac9be&t=)
7. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СЕВОРАН.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СУПРАН.
10. Итала Э. Атлас абдоминальной хирургии. Т. 3. Хирургия тонкой и толстой кишки, прямой кишки и анальной области. – М.: Медицинская Литература, 2009.
11. Коржова Н. В. Фармакоэкономический анализ эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии // Бюл. физ. и пат. дых. – 2016. – № 62. – С. 28–33.
12. Лихванцев В. В., Печерица В. В. Современная ингаляционная анестезия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
13. Манихас Г. М., Ханевич М. Д., Фридман М. Х., Миллер А. Е. Применение швитающих аппаратов в хирургии рака толстой кишки // Колопроктология. – 2010. – № 4. – С. 13–16.
14. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения: 10.08.2017).
15. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения: 10.08.2017).

### REFERENCES

1. *Analiticheskaya informatsiya, Informatsionnaya sistema*. [Analytical information, Information system]. Pharmindex.ru [Epub]. URL: <https://www.pharmindex.ru>
2. Atroschenko A.O., Khatkov I.E., Barsukov Yu.A., Aliiev V.A., Kuzmichev D.V., Tamrazov R.I. et al. Main development stages of laparoscopic surgery in oncological coloproctology. *Vestn. RONTs im. N. N. Blokhina RAMN*, 2012, no. 1. (In Russ.)
3. *Bazovy kurs anesteziologa. / Rukovodstvo Vsemirnoy federatsii obschestva anesteziologov (WFSA)*. [Basics of anesthesia. Guidelines of World Federation Of Societies of Anesthesiologists (WFSA)]. Edited by McCormick B., Nedashkovskiy E.V., Kuzkov V.V. 2013. (Epub.). URL: [http://far.org.ru/files/Update\\_in\\_Anaesthesia\\_base.pdf](http://far.org.ru/files/Update_in_Anaesthesia_base.pdf). (Accessed 08.06.2017).
4. Belousov D.Yu., Afanasieva E.V., Efremova E.A. Comparative assessment of cost-effectiveness of using modern inhalation anesthetics. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2014, no. 2, pp. 3-20. (In Russ.)
5. Belousov Yu.B., Belousov D.Yu. *Uchebnoe posobie «Osnovy farmakoekonomicheskikh issledovaniy»*. [Workbook on basics of pharmacoeconomics research]. Moscow, 2000. Natsionalny Fond Sodeystviya Nauchnym I Klinicheskim Issledovaniyam Pri RGMU Publ.,
6. State Register of Medications. (Epub.), URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9aeb8abe-8bd1-4533-adbf-e39988aac9be&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9aeb8abe-8bd1-4533-adbf-e39988aac9be&t=) (In Russ.)
7. State register of maximum sale prices. (Epub.), URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (In Russ.)
8. Guidelines for medical use of Sevoran. (In Russ.)
9. Guidelines for medical use of Supran. (In Russ.)
10. Itala E. *Atlas abdominalnoy khirurgii. T. 3. Khirurgiya tonkoy i tolstoy kishki, pryamoy kishki i analnoy oblasti*. (Russ. Ed.: Emilio Itala. Atlas of Gastrointestinal Surgery. Part 3. Surgery of the small intestine, colon, rectum and anus) Moscow, Meditsinskaya Literatura Publ., 2009,
11. Korzhova N.V. Pharmacoeconomic analysis of efficiency of anti-bacterial treatment of nosocomial pneumonia. *Bul. Fiz. I Pat. Dykh.*, 2016, no. 62, pp. 28-33. (In Russ.)
12. Likhvantsev V.V., Pecheritsa V.V. *Sovremennaya ingalyatsionnaya anesteziya*. [Modern inhalation anesthesia]. Moscow, GEOTAR-MED Publ., 2003,
13. Manikhas G.M., Khanovich M.D., Fridman M.Kh., Miller A. E. Use of staplers in colon surgery. *Koloproktologiya*, 2010, no. 4, pp. 13-16. (In Russ.)
14. *Metodicheskie rekomendatsii FGBU «TSEHKMP» Minzdrava Rossii po otsenke vliyaniya na byudzet v ramkakh realizatsii Programmy gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi*. [Guidelines by Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation on the budget impact analysis within the implementation of State Guarantee Program for Free Medical Care]. (Epub.), URL: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (Accessed 10.08.2017).
15. *Metodicheskie rekomendatsii FGBU «TSEHKMP» Minzdrava Rossii po provedeniyu sravnitel'noy kliniko-ekonomicheskoy otsenki lekarstvennogo preparata*. [Guidelines by Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation on comparative clinical economic assessment of the medication]. (Epub.), URL: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (Accessed 10.08.2017).

16. Моцев Д. А., Лубнин А. Ю. Применение севофлурана в нейроанестезиологии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2006. – № 2. – С. 30–36.
17. Мугатасимов А. А., Фаев А. А., Ревитский А. В., Алексеев А. М. Опыт лапароскопических операций на толстой кишке // Тезисы XIX Съезда Общества эндоскопических хирургов России. – Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2016. – № 1. – С. 322–324.
18. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. [http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104). (дата обращения: 11.08.2017).
19. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок в информационно-телекоммуникационной сети Интернет [Электронный ресурс]. URL: <http://zakupki.gov.ru/epz/order/notice/ea44/view/common-info.html?regNumber=0118300018717001380> (дата обращения: 11.08.2017).
20. Прейскурант платных медицинских услуг, оказываемых в государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Москвы Московской городской онкологической больнице № 62 [Электронный ресурс]. URL: <http://onco62.ru/rates/> (дата обращения: 03.06.2017).
21. Скобелев Е. И., Пасечник И. Н., Липин И. Е. Программа Fast-Track в хирургии: роль послеоперационного обезболивания // *Анестезиология и реаниматология Доктор.Ру*. – 2015. – № 15–16 (116–117). – С. 49–53.
22. Скобелев Е. И., Пасечник И. Н., Рыбинцев В. Ю. Ингаляционная анестезия как компонент программы ускоренного восстановления после хирургических операций // *Анестезиология и реаниматология. Доктор.Ру*. – 2015. – № 15–16 (116–117). – С. 32–36.
23. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России»: SEVORAN® (SEVORANE) инструкция по применению, электронная версия. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.vidal.ru/drugs/sevorane\\_\\_5884](https://www.vidal.ru/drugs/sevorane__5884) (дата обращения: 11.08.2017).
24. Тарифное соглашение в системе обязательного медицинского страхования Белгородской области от 18 января 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.belfoms.ru/gts.htm>
25. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «Затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2012. – № 4. – С. 3–8.
26. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика*. – 2009. – № 4. – С. 10–13.
27. Andrew J. Kitching, Sarah S. et al. Fast-track surgery and anaesthesia // *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 39–43.
28. Bruder N., Ravussin P. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 1999. – Vol. 11, № 4. – P. 282–293.
29. Bilotta F., Caramia R., Paoloni F. P. et al. Early postoperative cognitive recovery after remifentanyl-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial // *Eur. J. Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 24. – P. 122–127.
30. Dexter F., Bayman E. O., Epstein R. H. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110. – P. 570–580.
31. Dion P. The cost of anaesthetic vapors // *Canada J. Anaesth.* – 1992. – Vol. 39, № 6. – P. 633.
32. Dinsmore J. Anaesthesia for elective neurosurgery // *British J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 99. – P. 68–74.
33. Esteban F., Cerdan F. J., Garcia-Alonso M., Sanz-Lopez R., Arroyo A., Ramirez J. M., Moreno C., Morales R., Navarro A., Fuentes M. A multicentre comparison of a Fast-Track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery // *Color. Dis.* – 2013. – Vol. 16. – P. 134–140.
34. Fanelli G., Berti M., Casati A. Fast-track anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, multicentre, blind comparison of desflurane-remifentanyl or sevoflurane-remifentanyl // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 23. – P. 861–868.
35. Gustafsson U. O., Scott M. J., Schwenk W., Demartines N., Roulin D., Francis N. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37. – P. 259–284.
36. Golembiewski J. Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents // *Am. J. Health-Syst Pharm.* – 2010. – Vol. 67, Suppl. 4.
16. Moschev D.A., Lubnin A.Yu. Use of sevoflurane in neuroanesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2006, no. 2, pp. 30-36. (In Russ.)
17. Mugatasimov A.A., Faev A.A., Revitskiy A.V., Alekseev A.M. Experience of laparoscopic colon surgeries. Abstracts of the XIX Conference of the Russian Endoscopic Surgeons Society. *Almanakh Instituta Khirurgii Im. A. V. Vishnevskogo*, 2016, no. 1, pp. 322-324. (In Russ.)
18. Standard on Clinical and Economic Studies. General Provisions. Edict no. 163 by the RF Ministry of Health as of 27.05.2002, with OST 91500.14.0001-2002 (Epub.), [http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104). (Accessed 11.08.2017). (In Russ.)
19. Official website of the Unified Information System on Procurement via Internet. (Epub.), URL: <http://zakupki.gov.ru/epz/order/notice/ea44/view/common-info.html?regNumber=0118300018717001380> (Accessed 11.08.2017). (In Russ.)
20. *Preyskurant platnykh meditsinskikh uslug, okazываемykh v gosudarstvennom byudzhетnom uchrezhdenii zdравooohraneniya g. Moskvy moskovskoy gorodskoy onkologicheskoy bolnitse № 62*. [Price list for paid services provided in Moscow Municipal Oncological Hospital no. 62]. (Epub.), URL: <http://onco62.ru/rates/> (Accessed 03.06.2017). (In Russ.)
21. Skobelev E.I., Pasechnik I.N., Lipin I.E. Fast track surgery: role of the post-operative pain relief. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Doktor.ru* 2015, no. 15-16 (116-117), pp. 49-53. (In Russ.)
22. Skobelev E.I., Pasechnik I.N., Rybintsev V.Yu. Inhalation anesthesia as a component of fast track surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Doktor.ru* 2015, no. 15-16 (116-117), pp. 32-36. (In Russ.)
23. *Spravochnik Vidal'. Lekarstvennyye preparaty v Rossii. [Directory of Vidal. Medications in Russia]. SEVORAN® (SEVORANE), Use guidelines.*(Epub.), URL:[https://www.vidal.ru/drugs/sevorane\\_\\_5884](https://www.vidal.ru/drugs/sevorane__5884) (Accessed 11.08.2017). (In Russ.)
24. *Tarifnoe soglasenie v sisteme obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya Belgorodskoy oblasti ot 18 yanvarya 2017 g.* [Tariff agreement of mandatory medical insurance in Belgorod Region as of January 18, 2017]. (Epub.), URL:<http://www.belfoms.ru/gts.htm>
25. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methods of cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomic research. *Pharmacoeconomics. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoehpidemiologiya*, 2012, no. 4, pp. 3-8. (In Russ.)
26. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. Discounting in pharmacoeconomic research. *Pharmacoeconomics*, 2009, no. 4, pp. 10-13. (In Russ.)
27. Andrew J. Kitching, Sarah S. et al. Fast-track surgery and anaesthesia. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care & Pain*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 39-43.
28. Bruder N., Ravussin P. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1999, vol. 11, no. 4, pp. 282-293.
29. Bilotta F., Caramia R., Paoloni F.P. et al. Early postoperative cognitive recovery after remifentanyl-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur. J. Anesthesiol.*, 2007, vol. 24, pp. 122-127.
30. Dexter F., Bayman E.O., Epstein R.H. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth. Analg.*, 2010, vol. 110, pp. 570-580.
31. Dion P. The cost of anaesthetic vapors. *Canada J. Anaesth.*, 1992, vol. 39, no. 6, pp. 633.
32. Dinsmore J. Anaesthesia for elective neurosurgery. *British J. Anaesth.*, 2007, vol. 99, pp. 68-74.
33. Esteban F., Cerdan F.J., Garcia-Alonso M., Sanz-Lopez R., Arroyo A., Ramirez J.M., Moreno C., Morales R., Navarro A., Fuentes M. A multicentre comparison of a Fast-Track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. *Color. Dis.*, 2013, vol. 16, pp. 134-140.
34. Fanelli G., Berti M., Casati A. Fast-track anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, multicentre, blind comparison of desflurane-remifentanyl or sevoflurane-remifentanyl. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2006, vol. 23, pp. 861-868.
35. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines N., Roulin D., Francis N. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J. Surg.*, 2013, vol. 37, pp. 259-284.
36. Golembiewski J. Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents. *Am. J. Health-Syst Pharm.*, 2010, vol. 67, suppl. 4.

37. Hassan M., Tuckman H. P., Patrick R. H., Kountz D. S., Kohn J. L. Hospital length of stay and probability of acquiring infection // *Int. J. Pharm. Health Mark.* – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 324–338.
38. Heavner J. E., Kaye A. D., Lin B. K. et al. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91. – P. 502–506.
39. Miller R. D., Eger I. I., Way W. L. et al. Comparative neuromuscular effects of Forane and halothane alone and combination with d-tubocurarine in man // *Anesthesiology*. – 1971. – Vol. 35, № 1. – P. 38–42.
40. Patel S., Lutz J. M., Panchagnula U., Bansal S. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients – A clinical review (Part 1) // *J. Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 162–171.
41. Patel S., Lutz J. M., Panchagnula U., Bansal S. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients – specific issues (part 2) // *J. Anaesth., Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 304–313.
42. Ultane (sevoflurane) volatile liquid for inhalation. Food and Drug Administration. [Электронный ресурс]. URL:[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/020478s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020478s016lbl.pdf). Accessed 8/31/2012.
43. Weinberg L., Story D., Nam J., McNicols L. Pharmacoeconomics of volatile inhalational anaesthetic agents: an 11-year retrospective analysis // *Anaesthesia and Intensive Care*. – 2010. – Vol. 38, № 5. – P. 849–854.
44. Walpole S. C., Prieto-Merino D., Edwards P., Cleland J., Stevens G., Roberts I. The weight of nations: an estimation of adult human biomass // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 439.
37. Hassan M., Tuckman H.P., Patrick R.H., Kountz D.S., Kohn J.L. Hospital length of stay and probability of acquiring infection. *Int. J. Pharm. Health Mark.*, 2010, vol. 4, no. 4, pp. 324-338.
38. Heavner J.E., Kaye A.D., Lin B.K. et al. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 2003, vol. 91, pp. 502-506.
39. Miller R.D., Eger I.I., Way W.L. et al. Comparative neuromuscular effects of Forane and halothane alone and combination with d-tubocurarine in man. *Anesthesiology*, 1971, vol. 35, no. 1, pp. 38-42.
40. Patel S., Lutz J.M., Panchagnula U., Bansal S. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients – A clinical review (Part 1). *J. Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 2012, vol. 28, no. 2, pp. 162-171.
41. Patel S., Lutz J.M., Panchagnula U., Bansal S. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients – specific issues (part 2). *J. Anaesth., Clinical Pharmacology*, 2012, vol. 28, no. 3, pp. 304-313.
42. Ultane (sevoflurane) volatile liquid for inhalation. Food and Drug Administration. (Epub.), URL:[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/020478s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020478s016lbl.pdf). Accessed 8/31/2012.
43. Weinberg L., Story D., Nam J., McNicols L. Pharmacoeconomics of volatile inhalational anesthetic agents: an 11-year retrospective analysis. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2010, vol. 38, no. 5, pp. 849-854.
44. Walpole S.C., Prieto-Merino D., Edwards P., Cleland J., Stevens G., Roberts I. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*, 2012, vol. 12, pp. 439.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Губайдуллин Ренат Рамилевич**

ЦГМА УД Президента РФ,  
главный внештатный специалист  
по анестезиологии и реаниматологии  
ГМУ УД Президента РФ,  
профессор кафедры  
анестезиологии и реаниматологии.  
Тел.: 8 (926) 191–63–30.  
E-mail: [tempcor@list.ru](mailto:tempcor@list.ru)

ООО «Центр фармакоэкономических исследований»,  
109439, Москва, Волгоградский проспект, д. 142, к. 2.

**Белусов Дмитрий Юрьевич**

генеральный директор.  
E-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)

**Чеберда Алексей Евгеньевич**

кандидат медицинских наук,  
исполнительный директор.  
E-mail: [aecheberda@healtheconomics.ru](mailto:aecheberda@healtheconomics.ru)

**FOR CORRESPONDENCE:**

**Renat R. Gubaydullin**

Central State Medical Academy, Administrative Department  
of the President of the Russian Federation, Chief Expert on  
Anesthesiology and Intensive Care of Central State Medical  
Academy, Administrative Department of the President of the  
Russian Federation, Professor of Anesthesiology and Intensive  
Care Department.  
Phone: +7 (926) 191-63-30.  
E-mail: [tempcor@list.ru](mailto:tempcor@list.ru)

Center of Pharmacoeconomics Research,  
142, K. 2, Volgograd Prospekt, Moscow, 109439.

**Dmitry Yu. Belousov**

General Director  
E-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)

**Aleksey E. Cheberda**

Candidate of Medical Sciences, Executive Director.  
E-mail: [aecheberda@healtheconomics.ru](mailto:aecheberda@healtheconomics.ru)

# Супран

десфлуран

Точный контроль<sup>1</sup>  
Прогнозируемое восстановление<sup>2</sup>

ТИП ОПЕРАЦИИ	МЕСТО НАЗНАЧЕНИЯ	СТАТУС
КРАНИОТОМИЯ	ОРИТ	ПО РАСПИСАНИЮ
АРТРОСКОПИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА	ВЫПИСЫВАЕТСЯ	ПО РАСПИСАНИЮ
ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА	ОПЕРАЦИОННАЯ №1	ПО РАСПИСАНИЮ
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ	ОРИТ	ПО РАСПИСАНИЮ
АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ	ОПЕРАЦИОННАЯ №2	ПО РАСПИСАНИЮ



## СУПРАН – ВЫБОР АНЕСТЕЗИОЛОГА:

✓ Выше производительность без сверхурочной работы<sup>3</sup>

✓ Больше времени вне операционной для других дел<sup>3</sup>

1. Fanelli G, Berti M, Casati A. Eur J Anaesthesiol 2006;23(10):861-868

2. Bilotta F, Doronzio A, Cuzzone V, et al. for PINOCCHIO Study Group. J Neurosurg Anesthesiol 2009;21:207-213

3. Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Anesth Analg 2010;110:570-580.

Номер рег. удостоверения ЛП-001900. Для получения полной информации о лекарственном препарате Супран необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Владельцем товарных знаков Супран и Baxter является Бакстер Интернешнл Инк. ЗАО Компания «Бакстер» 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, строение 1. Тел.: +7 (495) 647-68-07, Факс: +7(495) 647-68-08, [www.baxter.com](http://www.baxter.com), [www.baxter.ru](http://www.baxter.ru)

**Baxter**

# ГОТОВО ЛИ СООБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ К СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ?

Ю. С. ПОЛУШИН<sup>1</sup>, К. Г. ШАПОВАЛОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ», г. Чита, Россия

Реформирование системы подготовки медицинских кадров в России – процесс объективный и неизбежный. Однако переход к непрерывному медицинскому образованию (НМО) вызывает много вопросов у специалистов, работающих в практическом звене.

**Цель:** выявить осведомленность врачей анестезиологов-реаниматологов по вопросам предстоящих реформ медицинского образования, степень готовности к их восприятию.

**Методика:** сформулировано и размещено на сайте Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (<http://ассоциация-ар.рф>) 10 вопросов по актуальным аспектам перехода к системе НМО. В добровольном анонимном опросе приняло участие почти 100 специалистов из различных регионов страны.

**Результаты** свидетельствуют о дефиците информации о системе НМО среди практических врачей, недостаточной готовности части специалистов к планируемой реформе подготовки кадров, риске их ухода из профессии.

**Заключение.** Необходимы углубленное разъяснение проводимых реформ, совершенствование законодательной базы, дальнейший мониторинг мнения специалистов.

**Ключевые слова:** непрерывное медицинское образование, подготовка кадров, профессиональные общественные организации

**Для цитирования:** Полушин Ю. С., Шаповалов К. Г. Готово ли сообщество врачей анестезиологов-реаниматологов к системе непрерывного медицинского образования? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 21-24. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-21-24

---

## IS THE COMMUNITY OF ANESTHESIOLOGISTS AND EMERGENCY PHYSICIANS READY FOR THE SYSTEM OF CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION?

YU. S. POLUSHIN<sup>1</sup>, K. G. SHAPOVALOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Reforming of medical personnel training in Russia is on-going and inevitable. However, the transfer to continuous medical education causes numerous questions in practicing medical specialists.

**The objective** is to assess the awareness of anesthesiologists and emergency physicians of future reforms of medical education, their readiness to learning.

**Methods:** 10 questions about important aspects of transfer to continuous medical education were compiled and placed on the website of Anesthesiologists and Emergency Physicians Association (<http://ассоциация-ар.рф>). Almost 100 specialists from various regions participated in this voluntary anonymous inquiry.

**Results** show the lack of information on continuous medical education among practicing doctors and poor readiness of some specialists to the planned reforming of medical training, as well as the risk that some specialists will stop working in medicine.

**Conclusion.** Some deeper explanation of the reforms is needed, the legislature is to be improved and opinions of specialists are to be monitored.

**Key words:** continuous medical education, training, professional public organisations

**For citations:** Polushin Yu.S., Shapovalov K.G. Is the community of anesthesiologists and emergency physicians ready for the system of continuous medical education? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 21-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-21-24

---

Система подготовки медицинских кадров в РФ находится в состоянии реформирования [2]. Уже приступают к работе выпускники специалитета, прошедшие обучение по новым федеральным образовательным стандартам, на подходе – ординаторы, подготовка которых также претерпела существенные изменения. Следующий закономерный этап реформирования – система дополнительного профессионального образования (ДПО).

Согласно логике реформ и зарубежному опыту, обучение врача должно продолжаться непрерывно в течение всей его профессиональной деятель-

ности [3, 4]. Учитывая стремительное обновление медицинских технологий и знаний, общество уже не устраивает система циклов повышения квалификации один раз в пять лет [1].

В отличие от изменения основных образовательных программ, реформирование ДПО в рамках перехода к системе непрерывного медицинского образования (НМО) затронет всех без исключения медицинских специалистов. Уже сейчас врачами высказываются опасения по поводу ряда трудностей, с которыми им предстоит столкнуться. Весьма опасной представляется перспектива оттока из

специальности многих врачей, особенно старшей возрастной группы. Незавершенность законодательной базы в отношении внедрения системы НМО порождает множество слухов и спекуляций [5, 6].

Цель работы: составить представление об осведомленности врачей анестезиологов-реаниматологов по вопросам предстоящих реформ медицинского образования, степени их готовности, а также о возможных негативных аспектах новаций.

### Материал и методы

Сформулировано и размещено на сайте Ассоциации анестезиологов-реаниматологов (<http://ассоциация-ар.рф>) 10 вопросов по актуальным аспектам перехода к системе НМО: осведомленности о сути реформ, готовности нормативно-правовой базы, оценке сложности участия для специалиста, риске ухода из профессии, роли вузовского компонента образования. Врачам предлагалось выбрать из списка один ответ.

В добровольном и анонимном опросе приняло участие 96 специалистов из различных регионов страны.

Статистическую обработку результатов голосования выполняли с помощью программы Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

Учитывая, что на сайте Ассоциации зарегистрировано более 1,5 тыс. человек и на момент опроса зафиксировано более 13 тыс. посещений, относительно небольшое количество принявших участие в опросе в течение полутора месяцев свидетельствует о том, что значительная часть специалистов еще не составила о проблеме НМО какого-либо более или менее четкого представления. Сведения, полученные в ходе опроса, согласуются с другими данными. Из материалов ежегодной коллегии Министерства здравоохранения РФ следует, что на конец 2016 г. на портале НМО зарегистрировалось свыше 130 тыс. врачей, однако это составляет лишь малую часть от всех работающих в отрасли [9].

Ответы принявших участие в опросе также любопытны. Ожидается, что переход к системе НМО призван поддерживать высокий профессиональный уровень специалистов, однако большинство опрошенных (57%) подвергают данный тезис сомнению. Это может быть связано с разными причинами: низким качеством мероприятий, получающих аккредитацию в системе НМО, что и порождает такой скепсис; отсутствием у практических врачей желания заниматься самообразованием и повышать свою квалификацию; невысокой осведомленностью специалистов обо всех механизмах и вариантах реализации НМО. Следует акцентировать внимание на последнем обстоятельстве, поскольку для подавляющего большинства врачей (92%) формы их

участия в системе НМО до конца остаются неясными. На этом основании можно предположить, что лишь 8% врачей анестезиологов-реаниматологов, интересующихся современными тенденциями в изменении системы медицинского образования, ознакомились с документами, размещенными на портале НМО, и адекватно представляют себе суть преобразований.

Вместе с тем участники опроса показали неплохую готовность к участию в системе НМО, так как большую часть специалистов (57%) переход к ней не пугает. И здесь нет противоречия с предыдущим положением. По всей видимости, многие врачи просто не находят времени для изучения соответствующих нормативных документов и откладывают этот процесс на неопределенное время. Хорошо известные в нашей стране надежда на «авось» и решение вопроса в последний момент, очевидно, срываются и в этой ситуации. Радует, что только 19% принявших участие в опросе отметили низкую готовность к переходу на новую образовательную систему. Тем не менее задача по информированию врачей о сути, механизмах и формах НМО для всех заинтересованных структур, в том числе для Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, не утрачивает своего значения.

Несмотря на довольно продолжительную работу портала непрерывного медицинского образования, размещение нормативных документов на сайте Министерства здравоохранения РФ, а также реализацию пилотных проектов по разным специальностям в ряде регионов, только 2% анкетированных отметили высокую доступность пояснительных документов по переходу к системе НМО [7, 8]. Возможно, представленная информация требует упрощенного и более понятного изложения, но, скорее всего, должно быть расширено число каналов для распространения информации, в том числе через сайты образовательных учреждений, посредством активизации работы профессиональных и общественных организаций.

Не вызвал удивления тот факт, что 68% врачей отметили низкую готовность регламентирующей базы для перехода к НМО. Это согласуется с публикациями и результатами обсуждений на различных совещаниях, в которых констатируется незавершенность пакета нормативных документов по внедрению НМО [1, 5]. В конечном счете это признается и самим Министерством здравоохранения РФ (письмо № 16-2/2048112 от 26.05.2017 г.). Недостатки нормативной базы способствуют росту числа мероприятий с низкой образовательной значимостью, но подкрепленных кредитами НМО исключительно с целью привлечения спонсоров. Безусловно, такой недобросовестный подход не способствует повышению значимости НМО как в глазах болеющих за дело специалистов-преподавателей, так и практических врачей.

Более половины опрошенных посчитали, что переход к системе НМО не повлияет на кадровую

обстановку на местах. Однакостораживает то, что 44% опрошенных считают возможным усиление ухода специалистов из профессии. Очевидно, в группе риска – представители старших возрастных групп, которых не вдохновляют современные интернет-технологии, для которых нововведения могут послужить ключевым аспектом для принятия решения о прекращении профессиональной деятельности. Учитывая закрытие интернатуры, снижение доступности подготовки в ординатуре, такая комбинация факторов создает весомые риски ухудшения кадровой ситуации и снижения качества специализированной медицинской помощи в стране.

Подавляющее большинство опрошенных (85%) связывают реформирование системы медицинского образования с дополнительными трудностями для врача. По сравнению с традиционной системой (один цикл за пять лет) непрерывное обучение для них является более обременительным, требующим дополнительного времени для усвоения тонкостей реформы, обучения методике внесения кодов на портале НМО и пр. Для работающего на пределе физических возможностей человека (во многих регионах коэффициент совместительства для врачей анестезиологов-реаниматологов составляет 1,70–1,86), при оставляющем желать лучшего материально-техническом обеспечении переход к новой системе пока не выглядит заманчивым. В основной своей массе не готовы они и к использованию потенциала всей российской образовательной системы – 51% опрошенных выразили желание проходить обучение в рамках НМО в региональном вузе и только 16% – на центральных базах. Это абсолютно понятно – частые, даже короткие командировки не являются привлекательными не только для работодателя, но и для самих врачей. Большинство принявших участие в опросе в любом случае считают, что имеющиеся в регионах вузы (39%), так же как и местные общественные и профессиональные сообщества (15%), способны проводить учебные мероприятия в системе НМО. Общероссийские общественные организации при этом особых пре-

ференций не получили (13%), и это ставит вопрос о необходимости повышения качества проводимых ими мероприятий.

Большая часть опрошенных согласна с тем, что вузовский компонент обучения в рамках системы НМО должен отличаться от традиционного дополнительного профессионального обучения. Это важно, поскольку согласуется с имеющимися требованиями. Вместе с тем свыше 40% врачей не видят нужды в таких изменениях, и это диктует необходимость кропотливой работы по разъяснению важности корректировки системы обучения специалистов.

### Заключение

Таким образом, мы полагаем, что опрос достиг своей цели – он показал важность продолжать методично разъяснять суть перехода к системе НМО с использованием всех доступных информационных ресурсов. Результаты его также не только выявили слабую осведомленность врачей по данному вопросу, но и подтвердили правильность выбранной Ассоциацией анестезиологов-реаниматологов стратегии действий в этом направлении, предусматривающую в том числе проведение региональных Школ в тесном сотрудничестве с вузами. Ключевая цель данного проекта – без длительного отрыва от повседневной деятельности вовлечь в образовательный процесс, в том числе в системе НМО, максимально большое число врачей, в силу разных причин не имеющих возможности часто выезжать за пределы своего региона. Целенаправленно выбираемая тематика лекций и мастер-классов органично дополняет образовательную деятельность кафедр анестезиологии и реаниматологии медицинских вузов, что делает такие Школы весьма привлекательными для разных категорий обучающихся, а также преподавателей.

Ассоциация предполагает продолжать осуществлять мониторинг ситуации в сфере образовательной деятельности, чтобы учитывать полученные данные для разработки предложений по ее совершенствованию.

**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. Балкизов З. З., Природова О. Ф., Семенова Т. В., Сизова Ж. М. Переход на новую систему допуска к медицинской деятельности: аккредитация и непрерывное медицинское образование // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2016. – № 4 (26). – С. 12–18.
2. Глыбочко П. В. Новые рубежи системы медицинского образования // Социология образования. – 2015. – № 2. – С. 4–8.
3. Лукьянцева Д. В., Маркова Я. В. Организация системы непрерывного медицинского образования как важнейшая составляющая процесса обеспечения качества медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2015. – № 1–2. – С. 28–35.
4. Москвичева М. Г., Шишкин Е. В. Актуальные вопросы организации непрерывного медицинского образования // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 4–12.
5. Пивень Д. В., Куцун И. С. Аккредитация специалиста: мифы, реальность, риски, предложения // Менеджер здравоохранения. – 2016. – № 6. – С. 6–15.
6. Салыгина Е. С. Обучение сотрудника за счет ОМС // Правовые вопросы в здравоохранении. – 2017. – № 2. – С. 90–93.
7. <http://edu.rosminzdrav.ru/>
8. [http://www.sovetnmo.ru/pages/documents\\_nmo.html/](http://www.sovetnmo.ru/pages/documents_nmo.html/)
9. <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravoohrane-niya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-2017>

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Полушин Юрий Сергеевич**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ», академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: polushin1@gmail.com

**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, заместитель президента Ассоциации анестезиологов-реаниматологов. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: shkg26@mail.ru

## REFERENCES

1. Balkizov Z.Z., Prirodova O.F., Semenova T.V., Sizova Zh.M. Transfer to a new system of medical practice licensing: accreditation and continuous medical education. *Meditsinskoe Obrazovanie i Professionalnoe Razvitie*, 2016, no. 4 (26), pp. 12-18. (In Russ.)
2. Glybochko P.V. New borders of medical education system. *Sotsiologiya Obrazovaniya*, 2015, no. 2, pp. 4-8. (In Russ.)
3. Lukyantseva D.V., Markova Ya.V. Organisation of continuous medical education as a crucial component of quality medical care provision. *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni*, 2015, no. 1-2, pp. 28-35. (In Russ.)
4. Moskvicheva M.G., Shishkin E.V. Actual issues of organisation of continuous medical education. *Neprerynoe Meditsinskoe Obrazovanie I Nauka*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 4-12. (In Russ.)
5. Piven D.V., Kutsul I.S. Accreditation of a specialist: myths, reality, risks, offers. *Menedzher Zdravookhraneniya*, 2016, no. 6, pp. 6-15. (In Russ.)
6. Salygina E.S. Training of workers paid by MMI. *Pravovye Voprosy v Zdravookhraneni*, 2017, no. 2, pp. 90-93. (In Russ.)
7. <http://edu.rosminzdrav.ru/>
8. [http://www.sovetnmo.ru/pages/documents\\_nmo.html/](http://www.sovetnmo.ru/pages/documents_nmo.html/)
9. <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravoohrane-niya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-2017>

## FOR CORRESPONDENCE:

**Yury S. Polushin**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pro-Rector for Research, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, President of Association of Anesthesiologists and Emergency Physicians. 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022 E-mail: polushin1@gmail.com

**Konstantin G. Shapovalov**

Chita State Medical Academy, Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector for Additional Professional Education, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy President of Association of Anesthesiologists and Emergency Physicians. 39a, Gorkogo St., Chita, 672000 E-mail: shkg26@mail.ru

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**

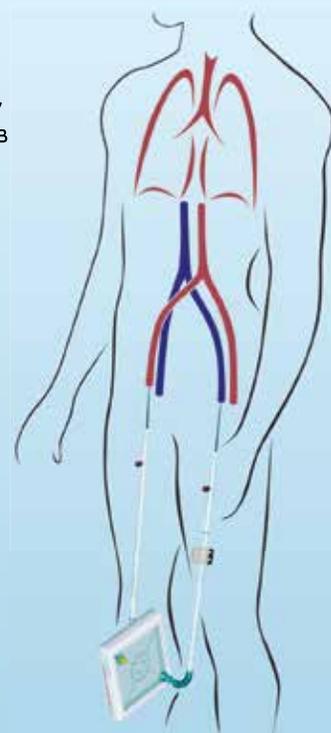
**Система iLA** обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию  $CO_2$ , за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными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

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-26-32

# МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ УЗЛОВ НА ЭПИДУРАЛЬНОМ КАТЕТЕРЕ

В. А. ГЛУЩЕНКО<sup>1</sup>, В. П. КОБРИН<sup>2</sup>, В. В. РЕПНИКОВ<sup>2</sup>, В. В. КОБРИНА<sup>3</sup><sup>1</sup>ФБГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Родильный дом № 1, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>Клиническая больница им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия**Цель исследования:** установление факторов и механизма образования узлов на эпидуральном катетере.

Изучены 3 клинических случая узлообразования, проведено 80 стендовых испытаний катетеров из полиамида и полиэфирблокамида.

Выявлено, что увеличение длины введенного эпидурального катетера, скорости его извлечения ведет к повышению риска узлообразования. Полиэфирблокамидные катетеры в сравнении с полиамидными с позиции возможного узлообразования более безопасны. Предложен алгоритм поведения врача для профилактики образования узлов и при их обрывах.

**Ключевые слова:** эпидуральный катетер, узлообразование, этапы формирования узла, трансформация закрытой петли, R-графия катетеров; полиамидные (РА) катетеры; полиэфирблокамидные (РЕВА) катетеры, стендовые испытания катетеров**Для цитирования:** Глущенко В. А., Кобрин В. П., Репников В. В., Кобрин В. В. Механизмы образования узлов на эпидуральном катетере // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 26-32. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-26-32

## MECHANISMS OF EPIDURAL CATHETER KNOTTING

V. A. GLUSCHENKO<sup>1</sup>, V. P. KOBRIN<sup>2</sup>, V. V. REPNIKOV<sup>2</sup>, V. V. KOBRINA<sup>3</sup><sup>1</sup>N. N. Petrov Oncology Research Institute, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Maternity Hospital no. 1, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>Clinic Named after Peter the Great, St. Petersburg, Russia**The objective of the study:** to determine factors and mechanisms of the epidural catheter knotting.

Three clinical cases of the epidural catheter knotting have been studied, and 80 bench tests of catheters made of polyamide and polyether block amide have been run.

It has been found out that the extension of the length in the inserted catheter and the speed of its extraction result in the higher risk of knotting. Polyether block amide catheters versus polyamide ones are safer respective the potential knotting. A certain algorithm of actions for a doctor has been offered in order to prevent knotting and breakage of the catheter.

**Key words:** epidural catheter, knotting, stages of the knot formation, transformation of a closed loop, X-ray examination of catheter, polyamide catheter (PA), polyether block amide catheter (PEBA), catheter bench tests**For citations:** Gluschenko V. A., Kobrin V. P., Repnikov V. V., Kobrina V. V. Mechanisms of epidural catheter knotting. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 26-32. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-26-32

Согласно данным литературы, образование узлов на эпидуральном катетере (ЭК) встречается в 0,0015% случаев [3] и может потребовать хирургического вмешательства для его извлечения [4, 7, 11, 14]. Это приводит к снижению качества жизни пациентов и удорожанию лечения [8, 11, 13, 14]. Вопросы узлообразования освещены в литературе недостаточно. Основной причиной образования узлов называют чрезмерное заведение ЭК [3, 7, 10, 12], хотя другие авторы [14] это опровергают и утверждают о возможности формирования узла на рекомендованной длине введения. На наш взгляд, в основе изучения узлообразования должен лежать системный подход.

**Цель исследования:** установление факторов и механизма образования узлов на ЭК.

### Материал и методы

1. Изучен характер внешних изменений ЭК и типа трех узлов. Произведена идентификация узлов ЭК

путем сравнения с известными типами узлов [6], осуществлена реконструкция процесса формирования узлов.

2. Проведено анкетирование исполнителей с фиксацией особенностей катетеризации эпидурального пространства и извлечения ЭК при образовании трех узлов (табл. 1).

3. Проанализированы R-граммы катетеров в эпидуральном пространстве.

4. Изучены способность скольжения и трансформация предварительно сформированных закрытых петель с обносом (ЗПСО) при их извлечении. На оригинальной установке проведено 80 стендовых испытаний ЗПСО, структура которых представлена в табл. 2. Завершением цикла считали момент саморазвязывания узла или его затягивание.

**Статистическая обработка результатов исследований.** Для проверки статистических гипотез рассчитывали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. За уровень статистической значимости принимается величина  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Основные признаки, сопутствующие узлообразованию**

*Table 1. Main qualities promoting knotting*

№№ п/п	Признак	Номер наблюдения		
		1	2	3
		Выраженность признака		
1	Кровь в катетере	–	++	++
2	Сопротивление продвижению ЭК	+	++	+++
3	Сопротивление извлечению ЭК	+++	+++	+++
4	Исчезновение ощущения «текучести» катетера	++	+++	+++
5	Тип узла	П	П	П
6	Механические свойства ЭК	+	++	+++
7	Механизм образования узла	ЗЗПСО	ЗЗП	ЗЗП
8	«Перегиб-сминание» ЭК	+	+++	+++
9	Показания к извлечению ЭК	Пл	Кровь в ЭК	Кровь в ЭК
10	Результат извлечения	Удален	Удален	Обрыв; Оп

*Примечание:* условные обозначения: 1) ЭК – эпидуральный катетер; 2) «+» – признак присутствует; 3) «+++» – признак выражен; 4) «++++» – максимальная выраженность признака; 5) Пл – плановое извлечение ЭК после завершения эпидуральной анестезии; 6) Оп – извлечение ЭК оперативным путем в связи с его обрывом; 7) П – простой узел; 8) ЗЗПСО – затягивание закрытой петли с обносом; 9) ЗЗП – затягивание закрытой петли

**Таблица 2. Структура проведенных стендовых испытаний узлов**

*Table 2. Structure of the performed bench tests*

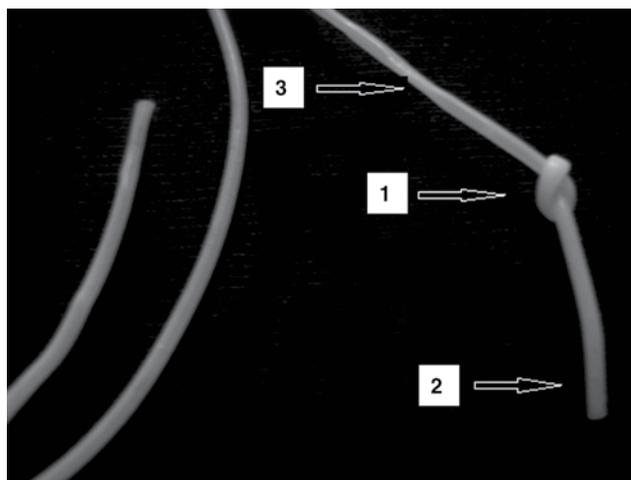
Тип эпидурального катетера							
ЭК_РЕВА (М)				ЭК_РА (Ж)			
Расстояние формирования ЗПСО				Расстояние формирования ЗПСО			
95 мм (L1)		143 мм (L2)		95 мм (L1)		143 мм (L2)	
Скорость извлечения				Скорость извлечения			
1 см/мин (V1)	36 см/мин (V2)	1 см/мин (V1)	36 см/мин (V2)	1 см/мин (V1)	36 см/мин (V2)	1 см/мин (V1)	36 см/мин (V2)
Количество экспериментов в подгруппе							
10	10	10	10	10	10	10	10

*Примечание:* условные обозначения: 1) ЭК\_РЕВА (М) – тип материала ЭК полиэфирблокамид; 2) ЭК\_РА (Ж) – тип материала ЭК полиамид; 3) ЗПСО – закрытая петля с обносом; 4) L1 – расстояние формирования ЗПСО от внутреннего конца ЭК 95 мм; 5) L2 – расстояние формирования ЗПСО от внутреннего конца ЭК 143 мм; 6) V1 – скорость извлечения ЭК 1 см/мин; 7) V2 – скорость извлечения ЭК 36 см/мин

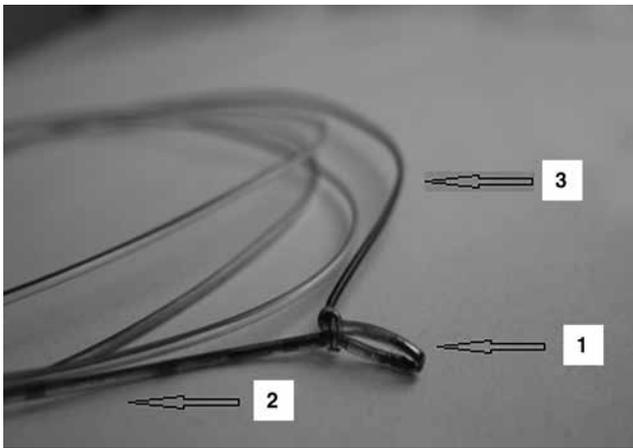
**Результаты и обсуждение**

Узел, представленный на фото 1, относится к простым [6]. Функционирование ЭК, клиническое течение эпидуральной блокады в послеоперационном периоде проходили без каких-либо подозрений на возможное образование узла. Отсутствие крови в ЭК свидетельствовало о том, что причина изменения направления его движения не связана с перфорацией сосуда. При извлечении катетера произошло тугое затягивание ранее сформированной ЗПСО с образованием узла (рис. 1.1–4). Из трех изученных узлов данный является минимальным по размерам, что позволило извлечь его обычным способом.

Второй узел (фото 2) получен при стандартном извлечении катетера, а извлечение третьего (фото 3) привело к обрыву внутреннего конца катетера с узлом и последующим его извлечением хирургическим путем. Во втором и третьем наблюдениях

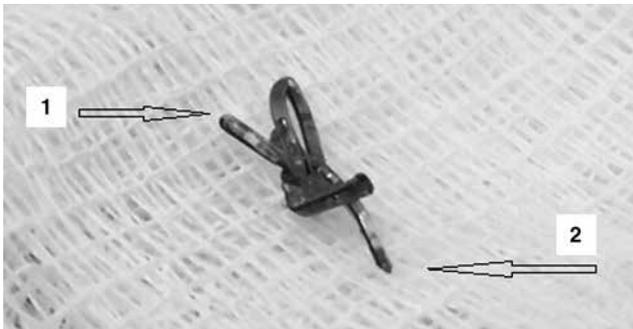


**Фото 1.** 1 – простой узел; 2 – дистальный конец катетера; 3 – «перегиб-сминание» просвета катетера  
*Photo 1.* 1 – simple knot; 2 – distal tip of the catheter; 3 – bending and creasing of the catheter lumen



**Фото 2.** 1 – узел с резким «перегибом-сминанием» петель ЭК; 2 – дистальный конец катетера; 3 – деформация (уплощение) катетера

**Photo 2.** 1 – knotting with abrupt bending and creasing of loops of the epidural catheter; 2 – distal tip of the catheter; 3 – deformation (flattening) of the catheter

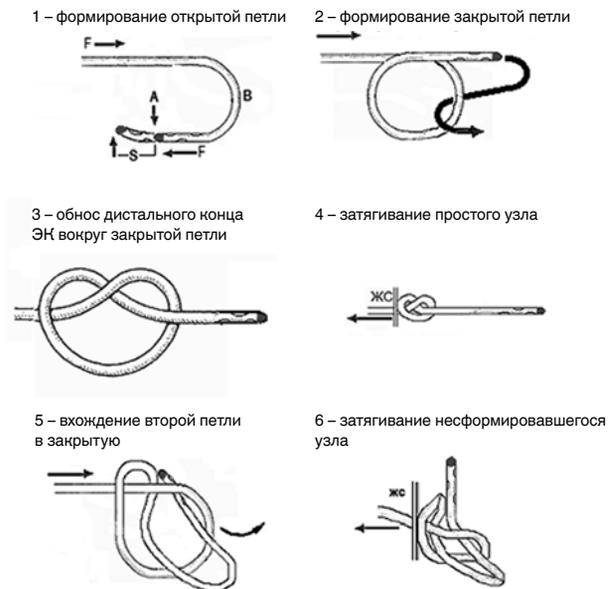


**Фото 3.** 1 – дистальный конец катетера; 2 – место обрыва катетера (в виде конуса)

**Photo 3.** 1 – distal tip of the catheter; 2 – place of the catheter breakage (cone-shaped)

после формирования закрытой петли произошло неполное проникновение второй петли в первую, обнос дистального кончика катетера закрытой петлей не завершён. При извлечении катетера произошло «сминание» второй петли с ее затягиванием (рис. 1.1–2, 5–6).

В отличие от первого наблюдения, диаметр узлов во втором и третьем случаях значительно превышает диаметр катетера и отверстия в связках. В третьем наблюдении усилия для его извлечения превысили исходную прочность материала и привели к отрыву катетера. На фото 2 и 3 четко прослеживается «перегиб-сминание» ЭК, свидетельствующее о нарушении пластических и механических характеристик катетера и предупреждающие о возможном обрыве катетера. До момента резкого «перегиба-сминания» ЭК (фото 2) сохраняется возможность развязывания узла при его извлечении. При «перегибе-сминании» петлей ЭК вероятность саморазвязывания узла исключается, но в зависимости от величины образовавшегося конгломерата петель, эластичности связок, прочностных характеристик катетера,



**Рис. 1.** Этапы формирования простого узла на эпидуральном катетере.

Условные обозначения: 1) этапы 1, 2, 3, 4 – формирование простого узла из ЗПСО; 2) ЖС – желтая связка; 3) F – вектор силы, приложенной к ЭК; 4) «A» – место первичной фиксации дистального кончика ЭК; 5) «B» – место фиксации выпуклой части открытой петли; 6) «S» – участок ретроградного продвижения дистального кончика ЭК; 7) этапы 1, 2, 5, 6 – формирование простого узла из смятых петель ЭК

**Fig. 1.** Stages of simple knotting on the epidural catheter

Symbols: 1) stages 1, 2, 3, 4 – formation of a simple knot from ZPSO; 2) YL – yellow ligaments; 3) force vector, applied to the epidural catheter; 4) A – place of initial fixation of the distal tip of the epidural catheter; 5) – fixation point of the convex part of the loop; 6) S – the part of retrograde movement of the distal tip of the epidural catheter; 7) stages 1, 2, 5, 6 – formation of the simple knot out of creased loops.

**Примечание:** \* – при оценке основных спирографических показателей и скоростных показателей форсированного выдоха применяли должные величины Европейского общества угля и стали (ЕССС) (1993 г.). Границей нормальных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> считали 80% должной величины (д. в.); ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% – 70%; ПОС, СОС<sub>25-75</sub> – 60% д. в.; РаО<sub>2</sub> – 80 мм рт. ст., РаСО<sub>2</sub> – 35-45 мм рт. ст., SaO<sub>2</sub> – 94%

скорости удаления и плавности возрастания прилагаемого усилия происходит извлечение узла либо его обрыв.

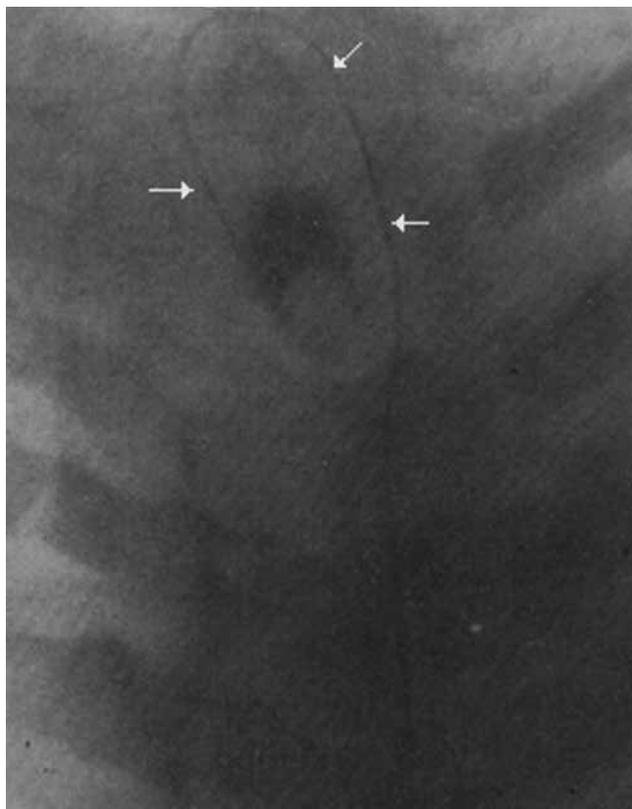
Для корректного толкования образования узлов на ЭК необходимо уточнить понятие узла. Узел – место, где туго соединены, связаны концы чего-нибудь, или петля, стянутая на чем-нибудь [5], или петля, затянутая на чем-либо [1]. Отсюда следует, что только после затягивания (стягивания) петли можно говорить об узле (рис. 1.4,6). В результате изучения имеющихся узлов выявлено, что все они относятся к простым узлам.

Это позволило провести реконструкцию образования узлов (рис. 1) и сосредоточить основное внимание на изучении поведения простых узлов при стендовых экспериментах. Простые узлы имеют не только самые маленькие размеры, но отличаются от других: склонностью к саморазвязыванию; быстрой потерей скрепляющих свойств, приводящих к «скольжению» узла по ЭК; резким снижением прочности при затягивании. Согласно данным литературы [5], в формировании простого узла, с учетом адаптации к клиническим условиям, существует два основных элемента – это последовательное образование открытой (рис. 1.1), а затем закрытой (рис. 1.2) петли с обязательным обнесом дистального, так называемого ходового, конца ЭК вокруг закрытой петли с пересечением ее плоскости. Заключительным этапом будет затягивание ЗПСО с образованием на ЭК (рис. 1.4) узла. Перемещение ЭК происходит за счет внешнего усилия, прилагаемого к проксимальной части катетера. Поэтому затягивание узла на катетере может происходить только при извлечении катетера.

Подтверждением узлообразования в клинической практике является наличие на извлеченном катетере узла. Проведение диагностической лучевой и ультразвуковой диагностики у всех пациентов, которым проводится катетеризация эпидурального пространства, экономически затратно и нецелесообразно, поскольку трансформация ЗПСО в узел происходит не всегда, а когда происходит, то узел часто извлекается обычным путем. И только за счет реально существующего эффекта развязывания ЗПСО в источниках литературы процент образования узлов незначительный. На наш взгляд, целесообразнее при изучении узлообразования сконцентрировать внимание на механизме затягивания ЗПСО, происходящего в эпидуральном пространстве при извлечении ЭК и трансформации его в узел (табл. 1).

Анкетирование выявило признаки, сопутствующие узлообразованию: повышенное сопротивление продвижению ЭК как при его установке, так и при извлечении; потеря механических характеристик дистальной части ЭК. В двух наблюдениях из трех отмечено появление крови в ЭК. Формированию узла способствует также миграция ЭК, происходящая при смене положения тела пациента и зависящая от способа крепления катетера к коже [4]. При R-графическом изучении локализации ЭК на отдельных рентгенограммах выявлены элементы узлов, в частности открытая петля.

На представленной R-грамме (рис. 2) четко контурируется открытая петля – первый обязательный элемент формирования простого узла. ЭК, изображенный на рентгенограмме, был извлечен после завершения клинически эффективной эпидуральной анестезии без каких-либо особенностей. Это свидетельствует о том, что отдельные элементы узла (открытая, закрытая петли) встречаются в практической жизни чаще ожидаемого и попадают в поле



**Рис. 2.** R-грамма с формированием открытой петли на ЭК

**Fig. 2.** X-ray of the open loop formation on the epidural catheter

зрения и анализа случайно. Отсюда следует, что фактором, изменяющим направление движения ЭК, может быть не только сосуд, как это зафиксировано во втором и третьем наблюдениях, но и другие индивидуальные анатомические особенности эпидурального пространства. Дефект ЭК в виде «перегиб-сминания» при затягивании петли зафиксирован как при изучении узлов, полученных в клинических условиях, так и при проведении стендовых испытаний (табл. 2). Известно, что затягивание простого узла приводит к снижению прочности [6] элемента, из которого был образован узел. Этот факт вне зависимости от нашего желания создает объективные предпосылки для обрыва ЭК в месте затягивания простого узла при попытке его извлечения.

Клинически самым неблагоприятным для удаления является узел, в конгломерате которого стянуто несколько смятых петель ЭК (рис. 1.5,6). Извлечение консервативным приемом такого образования часто оказывается невозможным. При усилии, превышающем прочностные характеристики катетера, происходит его обрыв (фото 3). Продвижение ЭК по эпидуральному пространству происходит под влиянием нескольких сил (упругости, реакции опоры, трения) с деформацией сжатия, сдвига, кручения и изгиба катетера. При первоначальном условно прямолинейном движении ЭК происходит первичная фиксация в условной точке «А» (рис. 1.1) его дистального кончика. Под действием деформирующего усилия ЭК переходит в сложное криволинейное

движение с разложением прилагаемых сил на векторы с последующей суммацией векторов всех сил, действующих на катетер. Этот суммирующий вектор всех сил является дополнительным фактором, способствующим формированию вначале открытой, а затем ЗПСО. Сформированная открытая петля своей выпуклой частью «В» продвигается (рис. 1.1) по эпидуральному пространству до встречи с очередным препятствием. И тогда начинает действовать сила реакции опоры, которая приводит к смещению внутреннего кончика катетера из точки «А» первичной фиксации (рис. 1.1) в ретроградном, относительно прилагаемого внешнего усилия, направлении. Этот факт также отмечается в источниках литературы в 40–80% случаев узлообразования без объяснения механизма его происхождения [9]. Следует отметить, что ЭК перемещается в эпидуральном пространстве с изменяющимися геометрическими размерами, имеет упругие стенки и неровности, а сам катетер обладает упругостью и «эффектом памяти». Введение ЭК осуществляется в несколько приемов перехватом катетера. Перехват катетера никогда не происходит по одной и той же осевой линии, что придает ему колебательные движения вокруг продольной оси ЭК. В совокупности с выше-названными факторами это способствует изменению движения катетера и создает предпосылки для узлообразования. Ранее показано, что для повышения безопасности пункции эпидурального пространства целесообразно использовать парамедианный доступ и иглы большего калибра, создающие максимально благоприятные условия для свободного прохождения катетеров за счет увеличения «зоны безопасности» [2]. Учитывая наличие крови в двух из трех рассматриваемых наблюдений, можно предположить, что первоначальная точка фиксации кончика катетера произошла в результате перфорации сосу-

дистой стенки. Отсюда следует, что появление крови в катетере свидетельствует не только о возможности развития связанных с этим известных осложнений, но и о произошедшей первичной фиксации кончика ЭК и возможности узлообразования. В этом случае необходимо прекратить проведение ЭК и осторожно его извлечь. При извлечении же ЭК, когда ЗПСО соприкасается с более плотной тканью (наружным листком твердой мозговой оболочки, желтой связкой), создаются условия для затягивания петли с образованием узла или ее развязывания (рис. 1.4). При этом наблюдается эффект скольжения петли по катетеру (табл. 3), что создает предпосылки для ошибочного заключения о возможности узлообразования на расстоянии 1–3 см от проксимального конца ЭК.

В табл. 3 представлены результаты стендовых испытаний поведения ЗПСО при их извлечении. При их рассмотрении обращает на себя внимание факт отсутствия эффекта саморазвязывания при использовании катетеров из полиамида (РА) вне зависимости от места формирования ЗПСО и скорости извлечения. Иную картину наблюдали при изучении поведения ЭК, изготовленного из полиэфирблокамида (ЭК\_РЕВА). Исходя из этого, сделали вывод о решающем значении материала ЭК на возможность саморазвязывания. С увеличением скорости извлечения ЗПСО на ЭК\_РЕВА с 1 до 36 см/мин, сформированного на расстоянии 95 мм от дистального кончика ЭК, проявляется эффект затягивания узла. При этом количество затягиваний возрастает при увеличении длины вводимого ЭК и скорости извлечения. Увеличение скорости извлечения ЭК повышает частоту затягивания ЗПСО в узел. Это требует от исполнителя минимизации скорости извлечения ЭК. Все три обсуждаемых фактора, по нашим данным, имеют высокую степень достоверности. Остаточная длина ЭК при форми-

**Таблица 3.** Влияние типа эпидурального катетера, длины его дистальной части и скорости извлечения на образование узла при стендовых испытаниях

**Table 3.** Impact of the epidural catheter type, length of its distal part, and speed of extraction on knotting during bench tests

Скорость (V1) извлечения эпидурального катетера 1 см/мин								
	Результат эксперимента				Длина оставшегося катетера			
	L1V1M	L1V1Ж	L2V1M	L2V1Ж	OL1V1M	OL1V1Ж	OL2V1M	OL2V1Ж
М	3	4	3,5	4	76,2	24,3	47,7	71,7
р	р < 0,0001		р < 0,05		р < 0,00001		р < 0,02	

Скорость (V2) извлечения эпидурального катетера 36 см/мин								
	Результат эксперимента				Длина оставшегося катетера			
	L1V1M	L1V1Ж	L2V1M	L2V1Ж	OL1V1M	OL1V1Ж	OL2V1M	OL2V1Ж
М	3,1	4	3,7	4	63,1	30,1	60,1	85,4
р	р < 0,0001		р < 0,05		р < 0,00008		р < 0,0001	

**Примечание:** условные обозначения: 1) М – среднеарифметическое значение признака; 2) результат – результат эксперимента: «3» – затягивание узла, «4» – саморазвязывание узла; 3) L1 – расстояние формирования ЗПСО равно 95 мм; 4) L2 – расстояние формирования ЗПСО равно 143 мм; 5) О – длина оставшегося ЭК после завершения эксперимента; 6) тип материала катетера: РЕВА – «М»; РА – «Ж»; 7) скорость извлечения ЭК: V1 – 1 см/мин и V2 – 36 см/мин

ровании ЗПСО на расстоянии 95 мм на ЭК\_РА вне зависимости от скорости извлечения по сравнению с ЭК\_РЕВА меньше. Это свидетельствует о более раннем затягивании узла на ЭК\_РА. При формировании ЗПСО на расстоянии 143 мм от внутреннего кончика ЭК\_РА, наоборот, остаточная длина превышает таковую на ЭК\_РЕВА вне зависимости от скорости извлечения. Результаты стендовых испытаний совпадают и подтверждают мнение авторов, указывающих на повышение риска образования узлов при возрастании глубины введения ЭК в эпидуральное пространство [2, 12–15]. Вместе с тем в опубликованных работах не раскрывается механизм формирования узлов, влияния скорости извлечения ЭК и длины скольжения узла при извлечении ЭК.

Анализ результатов позволяет заключить следующее.

1. Тенденция к развязыванию образовавшегося узла определяется физическими характеристиками катетера и статистически значимо ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,0001$ ) выше у ЭК\_РЕВА по сравнению с ЭК\_РА при исследуемых скоростях извлечения и места формирования узла.

2. Во всех наблюдениях вне зависимости от расстояния формирования узла и скорости его извлечения не зафиксировано ни одного наблюдения развязывания узла на ЭК\_РА.

3. После завершения цикла извлечения узла, сформированного на расстоянии 95 мм, остаточная длина ЭК\_РЕВА при исследуемых скоростях извлечения статистически значимо выше ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,00008$ ), чем у ЭК\_РА, и свидетельствует об уменьшении пути скольжения узла на ЭК\_РЕВА за счет его развязывания.

4. После завершения цикла «извлечение катетера» остаточная длина ЭК\_РЕВА при формировании узла на расстоянии 143 мм от его внутреннего конца при исследуемых скоростях извлечения ЭК статистически значимо ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ) меньше, чем у ЭК\_РА, т. е. путь скольжения больше у ЭК\_РЕВА в связи с более поздним возникновением условий для его развязывания.

5. Способность к развязыванию узла на ЭК\_РЕВА при скорости извлечения 1 и 36 см/мин статистически значимо ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,05$ ) выше по сравнению с ЭК\_РА вне зависимости от места формирования узла.

Полученные данные (табл. 3) подтверждают факт более частого образования узлов с саморазвязыванием, нежели регистрируется в клинических наблюдениях. Связано это с тем, что клиническим доказательством происходящего узлообразования является извлечение из ЭП затянувшегося узла, а в практической жизни мы чаще встречаемся с возникновением значительного сопротивления при извлечении ЗПСО, которое преодолеваем и на выходе видим обычный катетер. На наш взгляд, это усиливающееся сопротивление при извлечении ЭК свидетельствует об имевшем место образовании узла с последующим его развязыванием.

## Выводы

1. Образование узлов на ЭК превышает частоту, регистрируемую в литературе, в связи со способностью узлов к саморазвязыванию при его извлечении.

2. Одним из факторов, определяющих частоту саморазвязывания узлов, является материал изготовления ЭК, способный противостоять воздействию сжимающих, растягивающих или других видов усилий. Полиэфирблокамидные катетеры с позиций возможного узлообразования более безопасны в сравнении с полиамидными.

3. С увеличением длины катетера, вводимого в эпидуральное пространство, опасность узлообразования и его затягивания увеличивается как при применении полиамидных, так и полиэфирблокамидных катетеров.

4. Увеличение скорости извлечения ЭК приводит к увеличению частоты затягивания узла. Максимально медленное и плавное извлечение ЭК снижает опасность затягивания узла и его отрыва, а также способствует развязыванию формирующегося узла.

5. Увеличение сопротивления при извлечении ЭК свидетельствует о затягивании петли и образовании узла, изменение конфигурации внешней части извлекаемого катетера, исчезновение ощущения «текучести» катетера – о преодолении врачом прочностных характеристик ЭК на разрыв и требует немедленного прекращения его извлечения, консервации, контрастирования, локализации узла методами лучевой диагностики и консультации нейрохирурга.

**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. Ефремова Т. Ф. Современный толковый словарь русского языка: В 3 т. Т. 3. – М.: АСТ, АстрельХарвест, 2006. – 460 с.
2. Кобрин В. В., Глушенко В. А., Кобрин В. П. Сравнительная оценка безопасности пункции эпидурального пространства срединным и парамедианным доступами // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 3–7.

## REFERENCES

1. Efremova T.F. *Sovremenny tolkovy slovar russkogo yazyka*. [Dictionary of the modern Russian language]. 3 volumes, vol. 3, Moscow, AST, AstrelHarvest Publ., 2006, 460 p.
2. Kobrina V.V., Gluschenko V.A., Kobrin V.P. Comparative assessment of safety of epidural cavity paracentesis through median and paramedian access *Vestn. Anesteziologii I Reanimatologii*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 3-7. (In Russ.)

3. Корячкин В. А., Мальцев М. П., Лиськов М. А. и др. Разрывы катетера при эпидуральной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 50–53.
4. Овечкин А. М., Карпов И. А., Лююсов С. В. Миграция эпидурального катетера как одна из основных причин неадекватной эпидуральной анальгезии: состояние проблемы и способы ее решения // Хирург. – 2005. – № 3. – С. 39–43.
5. Ожегов С. И. Словарь русского языка: Ок. 53 000 слов / Под общ. ред. проф. Л. И. Скворцова. – 24-е изд., испр. – М.: Оникс; Мир и Образование, 2007. – 1200 с.
6. Скрыгин Л. Н. Морские узлы. – М.: Транспорт, 1994. – 77 с.
7. Blass N.H., Roberts R.B., Wiley J.K. The case of the errant epidural catheter // *Anesthesiology*. – 1981. – Vol. 54. – P. 419–421.
8. Browne R.A., Politi V.L. Knotting of an epidural catheter: a case report // *Can. Anesth. Soc. J.* – 1979. – Vol. 26. – P. 142–144.
9. Choi P.T., Galinski S.E., Takeuchi L. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies // *Can. J. Anesth.* – 2003. – Vol. 50. – P. 460–469.
10. Chun L., Karp M. Unusual complications from placement of catheters in caudal canal in obstetrical anesthesia // *Anesthesiology*. – 1964. – Vol. 27. – P. 96–97.
11. Gozal D., Gozal Y., Beilin B. Removal of knotted epidural catheters // *Reg. Anesth.* – 1996. – № 21. – P. 71–73.
12. Fibuch E.E., McNitt J.D., Cussen T. Knotting of the Theracath™ after an uneventful epidural insertion for Cesarean delivery (Letter) // *Anesthesiology*. – 1990. – Vol. 73. – P. 1293.
13. Nicholson M.J., Hehre F.W., Muechler H.C. Complication associated with use of extradural catheter in obstetric anesthesia // *Anesth. Analg.* – 1965. – № 44. – P. 245–247.
14. Renehan E.M., Peterson R.A., Penning J.P. et al. Visualization of a looped and knotted epidural catheter with a guidewire // *Can. J. Anesth.* – 2000 / 47: 4 / pp. 329–333.
3. Koryachkin V.A., Maltsev M.P., Liskov M.A. и др. Catheter breakage during epidural anesthesia. *Regional. Anesthesia i Lecheniye Ostroy Boli*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 50-53. (In Russ.)
4. Ovechkin A.M., Karpov I.A., Lyuosev S.V. Migration of epidural catheter as one of the main causes of inadequate epidural analgesia: state of the problem and potential solutions. *Khirurg*, 2005, no. 3, pp. 39-43. (In Russ.)
5. Ozhegov S.I. *Slovar russkogo yazyka*. [Russian Dictionary]. About 53 000 words. Ed. by L.I. Skvortsov. 24th ed., amended, Moscow, Oniks, Mir i Obrazovaniye Publ., 2007, 1200 p.
6. Skryagin L.N. *Morskiye uzly*. [Sailor's knot]. Moscow, Transport Publ., 1994, 77 p.
7. Blass N.H., Roberts R.B., Wiley J.K. The case of the errant epidural catheter. *Anesthesiology*, 1981, vol. 54, pp. 419-421.
8. Browne R.A., Politi V.L. Knotting of an epidural catheter: a case report. *Can. Anesth. Soc. J.*, 1979, vol. 26, pp. 142-144.
9. Choi P.T., Galinski S.E., Takeuchi L. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can. J. Anesth.*, 2003, vol. 50, pp. 460-469.
10. Chun L., Karp M. Unusual complications from placement of catheters in caudal canal in obstetrical anesthesia. *Anesthesiology*, 1964, vol. 27, pp. 96-97.
11. Gozal D., Gozal Y., Beilin B. Removal of knotted epidural catheters. *RegAnesth.*, 1996, no. 21, pp. 71-73.
12. Fibuch E.E., McNitt J.D., Cussen T. Knotting of the Theracath™ after an uneventful epidural insertion for Cesarean delivery (Letter). *Anesthesiology*, 1990, vol. 73, pp. 1293.
13. Nicholson M.J., Hehre F.W., Muechler H.C. Complication associated with use of extradural catheter in obstetric anesthesia. *AnesthAnalg*, 1965, no. 44, pp. 245-247.
14. Renehan E.M., Peterson R.A., Penning J.P. et al. Visualization of a looped and knotted epidural catheter with a guidewire. *Can. J. Anesth.* 2000, no. 47, vol. 4, pp. 329-333.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:****Глуценко Владимир Анатольевич**

ФБГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник.  
Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68.  
E-mail: SPBGMAANESTEZ@mail.ru

Родильный дом № 1,  
199178, СПб В.О. Большой проспект, д. 49–51.  
Тел./факс: 8 (812) 321–42–88.

**Кобрин Виктор Пантелеймонович**

кандидат медицинских наук,  
врач анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: roddom@zdrav.spb.ru

**Репников Владимир Викторович**

заведующий ОРИТ.  
E-mail: roddom@zdrav.spb.ru

**Кобрина Валерия Викторовна**

Клиническая больница им. Петра Великого,  
кандидат медицинских наук,  
врач анестезиолог-реаниматолог.  
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, нав. 15.

**FOR CORRESPONDENCE:****Vladimir A. Gluschenko**

N.N. Petrov Oncology Research Institute,  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher.  
68, Leningradskaya St.,  
St. Petersburg, 196158.  
E-mail: SPBGMAANESTEZ@mail.ru

Maternity Hospital no. 1,  
49-51, Bolshoy Ave., Vaslievsky Ostrov, St. Petersburg,  
199178|Phone/Fax: +7 (812) 321-42-88.

**Viktor P. Kobrin**

Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
E-mail: roddom@zdrav.spb.ru

**Vladimir V. Repnikov**

Head of Intensive Care and Anesthesiology Department.  
E-mail: roddom@zdrav.spb.ru

**Valeria V. Kobrina**

Clinic Named after Peter the Great,  
Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
47, Pav. 15, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067.

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.pressa-rf.ru>  
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»  
E-mail: [perunova@fiot.ru](mailto:perunova@fiot.ru)

**[www.vair-journal.com](http://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](mailto:julia@fiot.ru)**

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40

# РАЗЛИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ДИНАМИКУ АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р. Р. АДЖИГАЛИЕВ<sup>1</sup>, А. Е. БАУТИН<sup>2</sup>, Н. Н. ИЛОВ<sup>1</sup>, В. В. ПАСЮГА<sup>1</sup>, Д. Г. ТАРАСОВ<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, г. Астрахань, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Согласно экспериментальным данным, морфин обладает противовоспалительными свойствами, которые могут снизить проявления системного воспалительного ответа (СВО) после процедур искусственного кровообращения (ИК).

**Цель:** изучить влияние различных наркотических анальгетиков на активность некоторых маркеров СВО в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК.

**Материалы и методы.** В ходе одноцентрового, рандомизированного, проспективного исследования изучали динамику концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (ФНО) до ИК, через 1, 3 и 24 ч после окончания ИК у 60 пациентов, рандомизированных в две группы. Пациенты 1-й группы ( $n = 30$ ) получали анестезию с использованием фентанила, 2-й ( $n = 30$ ) – с применением морфина. Группы не различались по клинико-демографическим показателям и характеристикам операций у больных.

**Результаты.** Обнаружено выраженное увеличение концентрации всех маркеров воспаления уже через 1 ч после отключения ИК в обеих группах, что свидетельствовало о развитии СВО. В группе морфина активность маркеров была ниже, чем в группе фентанила. Так, концентрация ИЛ-6 через 3 ч после ИК составляла 155 (113; 180) против 178 (102; 236) пг/мл ( $p = 0,006$ ), ИЛ-8 через 1 ч после ИК – 37,4 (25,4; 50,2) против 52,6 (24; 91,4) пг/мл ( $p = 0,03$ ), уровень ФНО через 1 ч достиг 10,7 (8,6; 15,9) против 15,7 (11,4; 23,1) пг/мл ( $p = 0,01$ ), через 3 ч – 9,7 (8,3; 13,8) против 14,1 (9,6; 18,8) пг/мл ( $p = 0,04$ ). Однако различий в показателях клинического течения между группами не было.

**Заключение.** Полученные результаты показывают способность морфина снижать экспрессию провоспалительных маркеров при использовании во время кардиохирургических вмешательств в условиях ИК.

**Ключевые слова:** кардиохирургия; искусственное кровообращение, морфин, фентанил, системный воспалительный ответ

**Для цитирования:** Аджигалиев Р. Р., Баутин А. Е., Илов Н. Н., Пасюга В. В., Тарасов Д. Г. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 34-40. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40

## VARIOUS EFFECTS OF NARCOTIC ANALGESICS ON THE CHANGES IN CYTOKINE ACTIVITIES DURING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

R. R. ADZHIGALIEV<sup>1</sup>, A. E. BAUTIN<sup>2</sup>, N. N. ILOV<sup>1</sup>, V. V. PASYUGA<sup>1</sup>, D. G. TARASOV<sup>1</sup><sup>1</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

According to experimental data, morphine possesses certain anti-inflammatory properties, which can reduce the manifestations of system inflammatory response (SIR) after cardiopulmonary bypass.

**Objective:** to investigate the effect of various narcotic analgesics on the activity of some SIR markers during peri-operative period of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Subjects and methods.** During the one-centered randomized prospective study, the changes in the concentration of interleukin-6, (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor (TNF) were followed up before cardiopulmonary bypass, and in 1, 3 and 24 hours after it in 60 patients, randomly divided into 2 groups. Patients of Group 1 ( $n = 30$ ) received anesthesia with phentanyl, those from Group 2 ( $n = 30$ ) received morphine. The groups did not differ in their clinical and demographic parameters and surgery types, performed in them.

**Results.** The significant increase in the concentration of all inflammatory markers was observed in 1 hour after cardiopulmonary bypass was off, which was the evidence of SIR development. In the Group on morphine, the activity of markers was lower versus the Group on phentanyl. Thus, concentration of IL-6 in 3 hours after cardiopulmonary bypass made 155 (113; 180) versus 178 (102; 236) pg/ml ( $p = 0.006$ ), IL-8 in 1 hour after cardiopulmonary bypass made 37.4 (25.4; 50.2) versus 52.6 (24; 91.4) pg/ml ( $p = 0,03$ ), in 1 hour the level of TNF achieved 10.7 (8.6; 15.9) versus 15.7 (11.4; 23.1) pg/ml ( $p = 0.01$ ), and in 3 hours it made – 9.7 (8.3; 13.8) versus 14.1 (9.6; 18.8) pg/ml ( $p = 0.04$ ). However, there was no difference in the clinical course parameters between the Groups.

**Conclusion.** The obtained results prove the morphine potential to reduce the expression of pro-inflammatory markers when used during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Key words:** cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, morphine, phentanyl, system inflammatory response

**For citations:** Adzhigaliev R. R., Bautin A. E., Ilov N. N., Pasyuga V. V., Tarasov D. G. Various effects of narcotic analgesics on the changes in cytokine activities during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 34-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-34-40

Известно, что использование искусственного кровообращения (ИК) приводит к инициации системного воспалительного ответа (СВО), который, в свою очередь, ассоциирован с послеоперационным повреждением и развитием полиорганной недостаточности [5, 10]. В последнее время стало появляться все больше публикаций, отражающих возможность применяемого анестезиологического пособия оказывать влияние на воспалительный ответ после вмешательств на сердце в условиях ИК [8, 13, 16, 17]. Так, имеются экспериментальные данные, доказывающие наличие у морфина иммунорегуляторных свойств, ослабляющих СВО после ИК. Показано, что морфин ингибирует воспалительную активацию гранулоцитов и макрофагов, что приводит к редукции фагоцитоза и значительному снижению продукции цитокинов – интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли (ФНО). Считается, что эти свойства морфина опосредованы воздействием на  $\mu$ -3 морфин-селективные рецепторы моноцитов и гранулоцитов [16]. Фентанил – наркотический анальгетик, который часто используется в периоперационном периоде вмешательств на сердце, не имеет средств с этими рецепторами и по этой причине лишен способности влияния на систему клеточного иммунитета [17]. В одном из исследований продемонстрированы снижение воспалительного высвобождения цитокинов, ингибирование экспрессии молекул адгезии и низкая частота послеоперационной гипертермии при использовании в общей многокомпонентной анестезии морфина [8]. Дано описание более пролонгированной послеоперационной анальгезии при использовании морфина [4], которая также может быть связана с иммунорегуляторными свойствами этого опиоида [9]. Учитывая возможную роль провоспалительных цитокинов в модуляции боли, эти свойства морфина дают ему дополнительные преимущества перед другими наркотическими анальгетиками. Между тем указанные исследования выполнены в малых группах пациентов, авторы изучали преимущественно концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8, что подчеркивает актуальность продолжения научного поиска в этом направлении.

Цель исследования: изучить влияние различных наркотических анальгетиков на динамику активности маркеров системного воспаления в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК.

## Материал и методы

В данное одноцентровое, рандомизированное, проспективное, клиническое исследование включено 60 пациентов (22 женщины и 38 мужчин, средний возраст  $56,3 \pm 8,1$  года), которым в 2013–2016 гг. выполнены операции на сердце в Астраханском Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦССХ» (г. Астрахань).

Критерии включения в исследование: планируемое вмешательство на сердце в условиях ИК, возраст от 18 до 70 лет, подписанное добровольное информированное согласие на участие. Критерии невключения: повторные вмешательства на сердце, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30%, хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л), легочная гипертензия более I ст. по данным дооперационной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), непереносимость фентанила или морфина, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, перенесенный менее 1 мес. до вмешательства, использование на дооперационном этапе баллонной аортальной контрпульсации и/или инотропных препаратов, аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы в активной фазе, прием глюкокортикостероидов до операции.

Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были рандомизированы методом конвертов в две группы. Пациенты 1-й группы ( $n = 30$ ) получали анестезию с инфузией фентанила в дозе  $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , 2-й группы ( $n = 30$ ) – с инфузией морфина в дозе  $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ .

*Анестезия.* Премедикация включала прием внутрь  $0,02 \text{ мг/кг}$  феназепама накануне и за 1 ч до поступления пациента в операционную, а также введение  $0,05 \text{ мг/кг}$  мидозалама внутривенно за 30 мин до операции. После начала мониторинга пяти отведений ЭКГ и пульсоксиметрии под местной анестезией устанавливали периферический венозный катетер и катетеризировали периферическую артерию для измерения инвазивного артериального давления. Индукция анестезии предполагала использование пропофола ( $1\text{--}2 \text{ мг/кг}$ ), пипикурония ( $0,07\text{--}0,1 \text{ мг/кг}$ ), морфина в дозе  $0,1\text{--}0,2 \text{ мг/кг}$  (1-я группа) либо фентанила в дозе  $5 \text{ мкг/кг}$  (2-я группа). В условиях общей анестезии катетеризировали правую внутреннюю яремную вену. После индукции анестезии в зависимости от результатов рандомизации проводили инфузию морфина ( $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ) либо фентанила ( $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ) через инфузомат до конца операции. Поддержание анестезии достигалось использованием ингаляционной анестезии севофлураном в дозе  $0,8 \text{ МАК}$ . Обязательным было интраоперационное проведение чреспищеводной ЭхоКГ.

*Протокол искусственного кровообращения.* Всем пациентам выполняли срединную стернотомию и ИК с использованием роликовых насосов в непульсирующем режиме и мембранного оксигенатора. Анестезию во время ИК поддерживали ингаляцией севофлурана в воздушно-кислородную смесь оксигенатора в дозе  $0,7 \text{ МАК}$  и введением пипекурония ( $0,05 \text{ мг/кг}$ ). Целевой уровень антикоагуляции (активированное время свертывания более  $450 \text{ с}$ ) на этапе ИК достигали введением гепарина в дозе  $300 \text{ ед./кг}$ . Среднее давление во время ИК поддерживалось  $50\text{--}85 \text{ мм рт. ст.}$ , скорость потока перфузии –  $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ . Все операции проводили в

условиях нормотермии. Объем первичного заполнения контура аппарата ИК содержал кристаллоидный раствор с добавлением модифицированного желатина, маннита 15%, натрия гидрокарбоната, калия хлорида и гепарина. Гематокрит во время ИК поддерживали выше 22%, после ИК – выше 27%. При необходимости проводили трансфузии донорских эритроцитов. С момента окончания операции и до момента решения о пробуждении пациента в палате реанимации проводили инфузию пропофола.

**Конечные точки исследования.** В обеих группах изучали первичные конечные точки: уровни маркеров системного воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) до ИК, через 1, 3 и 24 ч после останова ИК. Регистрировали вторичные конечные точки: продолжительность искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в отделении реанимации (ОРИТ) и в стационаре, длительность инфузии симпатомиметиков, осложнения (дыхательная недостаточность; септический процесс; сердечно-сосудистая недостаточность, требующая инотропной или вазопрессорной поддержки; смертельный исход).

**Статистический анализ.** Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовали пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft, США). Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля) при ненормальном распределении и как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) при нормальном распределении. Сравнение в исследуемых группах и анализ связи проводили при помощи непараметрических методов. Критический уровень достоверности нулевой

статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

## Результаты

Полученные после рандомизации группы не различались по основным клинико-демографическим показателям и характеристикам перенесенного оперативного вмешательства (табл. 1).

Исследование выявило признаки развития системной воспалительной реакции после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. Этот факт подтверждался значительным ростом активности всех изучаемых маркеров воспаления. Своего максимального уровня цитокины достигали к 1-му или 3-му ч после прекращения ИК с постепенным снижением концентрации к концу 1-х сут. Из материалов, представленных на рис. 1 и в табл. 2, следует, что активность ИЛ-6 статистически значимо превышала исходные показатели на всех этапах исследования в обеих группах. Аналогичным образом после проведения ИК в точках 1, 3 и 24 ч статистически значимо концентрация ИЛ-8 превышала исходные показатели как в группе фентанила, так и в группе морфина (рис. 2, табл. 2), подобная динамика подтверждена и для ФНО (рис. 3, табл. 2).

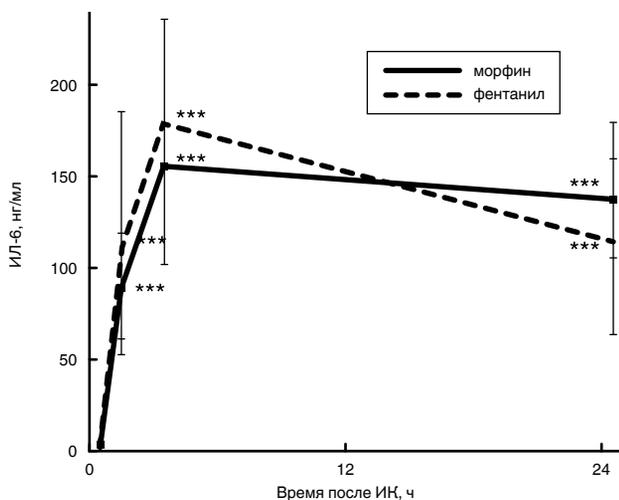
Показано, что в случаях использования морфина рост активности цитокинов был выражен в меньшей степени, чем при применении фентанила. Как следует из данных табл. 2, через 1 и 3 ч после прекращения ИК имелась тенденция к меньшему содержанию маркеров воспаления в группе морфина в сравнении с группой фентанила. Статистическое подтверждение противовоспалительное влияние морфина получило при анализе различий активности ИЛ-6 в точке 3 ч,

**Таблица 1.** Клинико-демографические показатели пациентов и характеристика выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль)

**Table 1.** Clinical and demographic parameters of the patients and characteristics of surgeries performed in the Groups, median (25th and 75th percentiles)

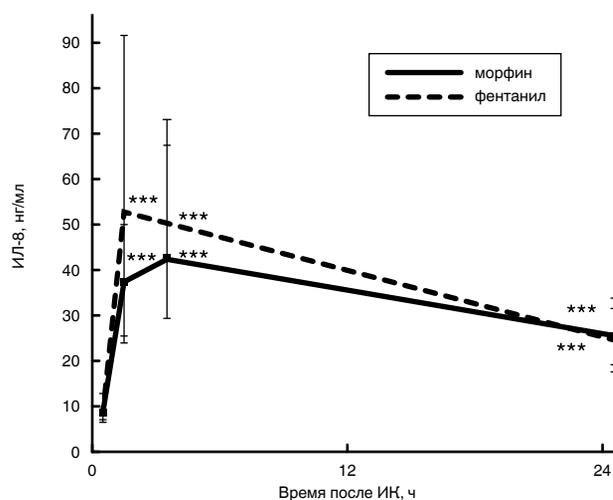
Показатели	Группа «Фентанил» (n = 30)	Группа «Морфин» (n = 30)	p
Клинико-демографическая характеристика			
Пол, муж/жен	18/12	20/10	0,5
Возраст, лет	60 (51,5; 62)	55 (52; 58)	0,3
ИМТ	29 (28; 32)	29 (26; 34)	0,2
ХОБЛ, абс. (%)	15 (50%)	15 (50%)	0,4
ФВ ЛЖ, %	53 (45; 59)	51 (47; 59)	0,6
Объем оперативного вмешательства			
Коронарное шунтирование, абс. (%),	23 (77%)	25 (83%)	0,5
Протезирование клапанов сердца, абс. (%)	2 (7%)	0	0,2
Коронарное шунтирование в сочетании с протезированием клапанов сердца, абс. (%)	4 (13%)	2 (7%)	0,3
Коронарное шунтирование в сочетании с пластикой аневризмы ЛЖ, абс. (%)	1 (3%)	3 (10%)	0,3
Длительность ИК, мин.	94 (77; 104)	81 (73; 107)	0,5
Продолжительность операции, мин	175 (155; 185)	165 (155; 195)	0,5

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИК – искусственное кровообращение



**Рис. 1.** Динамика концентрации интерлейкина-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с исходными значениями

**Fig. 1.** Changes in interleukin-6 concentration in blood plasma of the patients enrolled into the study; \*\*\* –  $p < 0.001$  versus initial values



**Рис. 2.** Динамика концентрации интерлейкина-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с исходными значениями

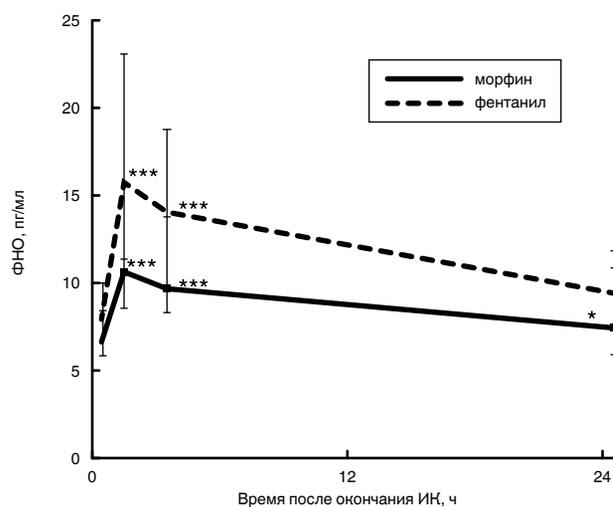
**Fig. 2.** Changes in interleukin-8 concentration in blood plasma of the patients enrolled into the study; \*\*\* –  $p < 0.001$  versus initial values

ИЛ-8 в точке 1 ч, ФНО в точках 1 и 3 ч. Кроме того, обнаружена тенденция к меньшему значению площади под кривой концентрации интерлейкинов при использовании морфина, а для ФНО это различие было статистически значимым (табл. 2).

**Таблица 2.** Динамика концентрации цитокинов в плазме крови в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль)

**Table 2.** Changes in cytokine' concentration in blood plasma in the Groups, median (25th and 75th percentiles)

Уровень цитокинов	Группа «Фентанил» (n = 30)	Группа «Морфин» (n = 30)	p
<b>ИЛ-6, пг/мл</b>			
Исходно	2,91 (2; 4,28)	2,86 (2; 7,06)	> 0,1
через 1 ч	111 (53,1; 185)	88,5 (61,2; 119)	> 0,1
через 3 ч	178 (102; 236)	155 (113; 180)	0,006
через 24 ч	114,5 (63,1; 160)	137 (106; 179)	> 0,1
Площадь под кривой, пг/мл/24ч	3 510,1 (3 079,3; 4 427,4)	3 347 (2 464,1; 4 740,4)	> 0,1
<b>ИЛ-8, пг/мл</b>			
Исходно	9,1 (6,51; 12,8)	8,49 (7,2; 9,95)	> 0,1
через 1 ч	52,6 (24; 91,4)	37,4 (25,4; 50,2)	0,033
через 3 ч	50,25 (29,7; 73)	42,3 (29,4; 67,4)	> 0,1
через 24 ч	24,65 (19,2; 33,9)	25,5 (17,7; 31,6)	> 0,1
Площадь под кривой, пг/мл/24 ч	1 062,4 (830,4; 1 372,5)	807 (536; 1 161,2)	
<b>ФНО, пг/мл</b>			
Исходно	8,02 (6,64; 9,99)	6,59 (5,88; 8,36)	> 0,1
через 1 ч	15,7 (11,4; 23,1)	10,7 (8,6; 15,9)	0,014
через 3 ч	14,05 (9,59; 18,8)	9,66 (8,32; 13,8)	0,04
через 24 ч	9,5 (6,81; 10,9)	7,53 (6,02; 11,8)	> 0,1
Площадь под кривой, пг/мл/24 ч	276,3 (222,9; 350,8)	216,7 (172,9; 295,2)	0,01



**Рис. 3.** Динамика концентрации фактора некроза опухоли в плазме крови у пациентов исследуемых групп; \* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с исходными значениями

**Fig. 3.** Changes in tumor necrosis factor concentration in blood plasma of the patients enrolled into the study; \* –  $p < 0.05$ , \*\*\* –  $p < 0.001$  versus initial values

Противовоспалительное воздействие морфина не повлияло на клиническое течение послеоперационного периода. Статистически значимых различий между группами в продолжительности респираторной поддержки и сроках использования инотропных и вазоактивных препаратов не выявили. Как следует из данных, представленных в табл. 3, исследуемые группы не различались по частоте развития осложнений раннего послеоперационного периода. Несмотря на обнаруженные противовоспалительные эффекты морфина, сроки пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре не различались между группами.

**Таблица 3. Показатели клинического течения послеоперационного периода в исследуемых группах, медиана (25-й; 75-й процентиль)****Table 3. Characteristics of clinical course of the post-operative period in the Groups, median (25th and 75th percentiles)**

Вторичные конечные точки	Группа «Фентанил» (n = 30)	Группа «Морфин» (n = 30)	p
Продолжительность респираторной поддержки, мин	420 (275; 540)	408 (304; 544)	0,2
Длительность инфузии симпатомиметиков, ч	4,08 (1,86; 6,3)	3,78 (2,1; 5,9)	0,4
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	23 (19; 50)	23 (20; 29)	0,4
Продолжительность пребывания в стационаре, ч	267 (213; 307)	245 (214; 302)	0,4
Осложнения: дыхательная недостаточность, абс. (%)	5 (17%)	4 (13%)	0,6
Осложнения: септический процесс, абс. (%)	0	0	0,5
Осложнения: сердечно-сосудистая недостаточность, требующая инотропной поддержки, абс. (%)	7 (23%)	8 (27%)	0,8
Летальность, абс. (%)	0	1 (3%)	0,5

## Обсуждение

Проведенное исследование указало на признаки развития системной воспалительной реакции при кардиохирургических вмешательствах, выполняемых в условиях ИК. Генерализованный воспалительный ответ подтверждался выраженным (многократным для ИЛ-6 и ИЛ-8) увеличением концентрации цитокинов в течение 1-х сут после завершения ИК. В то же время обнаружено, что, несмотря на сопоставимые факторы, оказывающие влияние на развитие СВО (характер вмешательства, длительность ИК и пережатия аорты, продолжительность операции) и исходно одинаковый уровень исследуемых цитокинов, в группе морфина показатели ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО были статистически значимо меньше, чем в группе фентанила.

Рядом авторов было показано, что применение морфина может уменьшить ответную реакцию иммунокомпетентных клеток на стимуляцию и снизить выброс медиаторов воспаления [8, 12]. Экспериментальные данные демонстрируют, что при использовании морфина наблюдается значительное подавление хемотаксиса, фагоцитоза, окислительной активности и способности отвечать на стимуляцию медиаторов воспаления моноцитов и гранулоцитов [14, 18]. При использовании морфина наблюдается снижение продукции ряда цитокинов. В исследованиях с применением монукулеарных клеточных культур мышей и человека показана способность морфина угнетать продукцию ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 [1, 11, 15]. В свою очередь, имеются данные, указывающие на то, что фентанил, в отличие от морфина, не обладает противовоспалительными свойствами [2, 6, 7] и не влияет на продукцию медиаторов воспаления [3, 17]. Данное отличие связано с отсутствием способности фентанила влиять на морфин-селективные  $\mu$ 3-рецепторы, которые определены на гра-

нулоцитах, моноцитах и эндотелиальных клетках [6, 16, 18].

В 2007 г. G. S. Murphy et al. продемонстрировали в клинических условиях противовоспалительные эффекты морфина при вмешательствах на сердце в условиях ИК. Авторы обнаружили меньшую концентрацию ИЛ-6 через 3 и 24 ч после операции при применении морфина в сравнении с фентанилом [8]. Данное исследование показало подобные результаты, кроме того, подтверждены противовоспалительные свойства морфина на более широком наборе цитокинов (включая ИЛ-8 и ФНО). В отличие от вышеуказанной работы, противовоспалительное действие морфина в нашем случае было короче, через сутки после ИК различия между группами уже не обнаруживались.

## Ограничения исследования

В настоящем исследовании изучено ограниченное число медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО), не оценивали другие цитокины, адгезивные молекулы и систему комплемента. Не определяли концентрацию морфина в плазме, что позволило бы провести более точный анализ противовоспалительных эффектов этого наркотического анальгетика. Наконец, увеличение числа включенных в исследование пациентов, возможно, позволило бы не только продемонстрировать противовоспалительные свойства морфина, но и доказать влияние этих эффектов на клиническое течение раннего послеоперационного периода.

## Выводы

1. Кардиохирургические вмешательства в условиях ИК сопровождаются выраженным увеличением концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО.
2. Использование морфина в составе многокомпонентной анестезии при вмешательствах на сердце в условиях ИК снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО).

**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. Bencsics A., Elenkov I. J., Vizi E. S. Effect of morphine on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in vivo: involvement of the sympathetic nervous system // *J. Neuroimmunol.* – 1997. – Vol. 73, № 1–2. – P. 1–6.
2. Bilfinger T. V., Fimiani C., Stefano G. B. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl // *Int. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 64 (Suppl. 1). – P. 61–66.
3. Brix-Christensen V., Tonnensen E., Sorensen I. J. et al. Effects of anesthesia based on high versus low doses of opioids on cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1998. – Vol. 42, № 1. – P. 63–70.
4. Claxton A. R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 84, № 3. – P. 509–514.
5. Hennein H. A., Ebba H., Rodriguez J. L. et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 108, № 4. – P. 626–635.
6. Krumholz W., Demel C., Jung S. et al. The influence of fentanyl and alfentanil on functions of human polymorphonuclear leukocytes in vitro // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1993. – Vol. 37, № 4. – P. 386–389.
7. Krumholz W., Endrass J., Knecht J. et al. The effects of midazolam, droperidol, fentanyl, and alfentanil on phagocytosis and killing of bacteria by polymorphonuclear leukocytes in vitro // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1995. – Vol. 39, № 5. – P. 624–627.
8. Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. et al. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 6. – P. 1334–1342.
9. Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. et al. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 2. – P. 311–319.
10. Patrick D. A., Moore F. A., Moore E. E. et al. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure // *Am. J. Surg.* – 1996. – Vol. 172, № 5. – P. 425–431.
11. Roy S., Barke R. A., Loh H. H. MU-opioid receptor-knockout mice: role of opioid receptor in morphine mediated immune functions // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 1998. – Vol. 61, № 1–2. – P. 190–194.
12. Sayed S., Maghraby H., Momen S. et al. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery // *Anesth. Clin. Res.* – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 412–420.
13. Schneemilch C. E., Schilling T., Bank U. (2004) Effects of general anaesthesia on inflammation // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 493–507.
14. Stefano G. B., Kushnerik V., Rodriguez M. et al. Inhibitory effect of morphine on granulocytes stimulation by tumor necrosis factor and substance P // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1994. – Vol. 16, № 4. – P. 329–334.
15. Stefano G. B., Rodriguez M., Glass R. et al. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 36, № 1. – P. 25–30.
16. Stefano G. B., Scharrer B., Smith E. M. et al. Opioid and opiate immunoregulatory processes // *Crit. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 16, № 2. – P. 109–144.
17. Taylor N. M., Lacommenta S., Hall G. M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery // *Anaesthesia.* – 1997. – Vol. 52, № 2. – P. 112–115.
18. Welters I. D., Menzebach A., Goumon Y. et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and  $\mu$ 3 opiate receptor–dependant mechanism // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – Vol. 111, № 1–2. – P. 139–145.
1. Bencsics A., Elenkov I.J., Vizi E.S. Effect of morphine on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in vivo: involvement of the sympathetic nervous system. *J. Neuroimmunol.*, 1997, vol. 73, no. 1-2, pp. 1-6.
2. Bilfinger T.V., Fimiani C., Stefano G. B. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *Int. J. Cardiol.*, 1998, vol. 64, suppl. 1), pp. 61-66.
3. Brix-Christensen V., Tonnensen E., Sorensen I.J. et al. Effects of anesthesia based on high versus low doses of opioids on cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1998, vol. 42, no. 1, pp. 63-70.
4. Claxton A.R., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 84, no. 3, pp. 509-514.
5. Hennein H.A., Ebba H., Rodriguez J.L. et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, vol. 108, no. 4, pp. 626-635.
6. Krumholz W., Demel C., Jung S. et al. The influence of fentanyl and alfentanil on functions of human polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1993, vol. 37, no. 4, pp. 386-389.
7. Krumholz W., Endrass J., Knecht J. et al. The effects of midazolam, droperidol, fentanyl, and alfentanil on phagocytosis and killing of bacteria by polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1995, vol. 39, no. 5, pp. 624-627.
8. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H. et al. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 104, no. 6, pp. 1334-1342.
9. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H. et al. Morphine-based cardiac anesthesia provides superior early recovery compared with fentanyl in elective cardiac surgery patients. *Anesth. Analg.*, 2009, vol. 109, no. 2, pp. 311-319.
10. Patrick D.A., Moore F.A., Moore E.E. et al. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am. J. Surg.*, 1996, vol. 172, no. 5, pp. 425-431.
11. Roy S., Barke R.A., Loh H.H. MU-opioid receptor-knockout mice: role of opioid receptor in morphine mediated immune functions. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1998, vol. 61, no. 1-2, pp. 190-194.
12. Sayed S., Maghraby H., Momen S. et al. Effect of morphine and fentanyl on inflammatory biomarkers in rheumatic heart patients undergoing valve replacement surgery. *Anesth. Clin. Res.*, 2014, vol. 5, no. 6, pp. 412-420.
13. Schneemilch C.E., Schilling T., Bank U. (2004) Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2004, vol. 18, no. 3, pp. 493-507.
14. Stefano G.B., Kushnerik V., Rodriguez M. et al. Inhibitory effect of morphine on granulocytes stimulation by tumor necrosis factor and substance P. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1994, vol. 16, no. 4, pp. 329-334.
15. Stefano G.B., Rodriguez M., Glass R. et al. Hyperstimulation of leukocytes by plasma from cardiopulmonary bypass patients is diminished by morphine and IL-10 pretreatment. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1995, vol. 36, no. 1, pp. 25-30.
16. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M. et al. Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit. Rev. Immunol.*, 1996, vol. 16, no. 2, pp. 109-144.
17. Taylor N.M., Lacommenta S., Hall G.M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia*, 1997, vol. 52, no. 2, pp. 112-115.
18. Welters I.D., Menzebach A., Goumon Y. et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and  $\mu$ 3 opiate receptor–dependant mechanism. *J. Neuroimmunol.*, 2000, vol. 111, no. 1-2, pp. 139-145.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ,  
414011, г. Астрахань, ул. Покровская Роца, д. 4.

**Адджигалиев Руслан Рафаэлевич**

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации.

Тел./факс: (8512) 31-10-69, (8512) 47-85-18.  
E-mail: adgigaliev@gmail.com

**Илов Николай Николаевич**

кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

Тел./факс: (8512) 31-10-75, (8512) 47-85-18.  
E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

**Пасюга Вадим Владимирович**

врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации.

Тел./факс: (8512) 31-10-09, (8512) 47-85-18.  
E-mail: vadimpas2000@mail.ru

**Тарасов Дмитрий Георгиевич**

кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, главный врач.

E-mail: fcssh@astra-cardio.ru

**Баутин Андрей Евгеньевич**

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.  
E-mail: abautin@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

Federal Center for Cardiovascular Surgery,  
4, Pokrovskaya Roscha St.,  
Astrakhan, 414011

**Ruslan R. Adzhigaliev**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone/Fax: (8512) 31-10-69, (8512) 47-85-18.  
E-mail: adgigaliev@gmail.com

**Nikolay N. Ilov**

Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon of the Department for Surgeries of Complicated Disorders of Cardiac Rhythm and Pacing.

Phone/Fax: (8512) 31-10-75, (8512) 47-85-18.  
E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

**Vadim V. Pasyuga**

Anesthesiologist and Emergency Physician, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone/Fax: (8512) 31-10-09, (8512) 47-85-18.  
E-mail: vadimpas2000@mail.ru

**Dmitry G. Tarasov**

Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Chief Doctor.

E-mail: fcssh@astra-cardio.ru

**Andrey E. Bautin**

Almazov National Medical Research Center, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

2, Akkuratova St.,  
St. Petersburg, 197341.  
E-mail: abautin@mail.ru

22-24 НОЯБРЯ, 2017

Москва, Площадь Европы, 2  
«Рэдиссон Славянская»  
Гостиница и Деловой Центр

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



Реклама



МНЭ МЕДИ Экспо

## X ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



По традиции, в конгрессе примут участие не только ведущие специалисты России и стран СНГ, но наши коллеги из Германии, Израиля, Литвы, Нидерландов, США, Японии и др.

В рамках конгресса будет предоставлена возможность ознакомиться с организацией деятельности профильных отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Также состоится обсуждение клинических рекомендаций по ключевым проблемам анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и неонатологии; будут проведены лекции, школы, круглые столы, мастер-классы, клинические разборы, обучающие семинары и тренинги.

### В период работы конгресса планируется:

- Ежегодная конференция делегатов Общероссийской общественной организации содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Рабочее совещание Комитета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве
- Конкурс молодых ученых и врачей-исследователей в области неонатологии, анестезиологии и реаниматологии
- Школа медицинских сестер – анестезистов в акушерстве
- Школа неонатальных медицинских сестер
- Курс «Обучай учителей»
- Школа WFSA «Основы лечения боли» (ЕРМ)

В дни проведения конгресса будет организована выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний. Также будут представлены новые разработки в области медицинских препаратов и техники.

### Регистрационный взнос:

С 22.08.2017	Один день с 22.08.2017	Студенты	
5 500 руб.	2 000 руб.	бесплатно	
Курс «Обучай учителей»	Школа WFSA «Основы лечения боли»	Школы медицинских сестер	Публикация дополнительного тезиса
2 000 руб.	2 000 руб.	бесплатно	300 руб.

### Контакты:

#### ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

**Телефоны оргкомитета:**  
+7 (495) 438-27-05, 438-25-00,  
438-33-10, 438-23-88, 438-75-83

**Неонатология:**  
**Дегтярёв Дмитрий Николаевич**  
d\_degtiarev@oparina4.ru  
**Крючко Дарья Сергеевна**  
d\_kriuchko@oparina4.ru

**Анестезиология:**  
**Пырегов Алексей Викторович**  
a\_pyregov@oparina4.ru

**По вопросам участия  
в конкурсе молодых ученых:**  
**Зубков Виктор Васильевич**  
v\_zubkov@oparina4.ru

**По вопросам регистрации  
участников и получения тезисов:**  
**Сизова Мария**  
reg@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66

**По вопросам  
бронирования гостиниц:**  
hotel@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 105)  
моб.: +7 (926) 095-29-02

**По вопросам участия  
в выставке:**  
**Терен Виолетта**  
Менеджер проекта  
teren@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)  
моб.: +7 (926) 611-23-75

**Гудзь Екатерина**  
Менеджер по работе с клиентами  
ekaterina@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 118)  
моб.: +7 (926) 912-91-28

**Аккредитация СМИ:**  
**Королёва Мария**  
pr@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 109)  
моб.: +7 (926) 611-23-59

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50

# ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛОНОК ДЛЯ ЛПС-АДСОРБЦИИ «ТОКСИПАК» В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Л. Л. ГЕНДЕЛЬ<sup>1,2</sup>, А. А. СОКОЛОВ<sup>4</sup>, С. Н. ГУБАНОВА<sup>2</sup>, И. Ю. АДАМОВА<sup>3</sup>, П. А. ЛЕВАШОВ<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница святая преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ЗАО «НПФ ПОКАРД», Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Одним из основных факторов патогенеза множественной органной дисфункции при грамтрицательном сепсисе является эндотоксикоз, обусловленный накоплением липополисахаридов – компонентов стенки грамтрицательных бактерий. Их экстракорпоральное удаление (ЛПС-адсорбция) способствует улучшению результатов лечения пациентов с сепсисом. Разработка и внедрение в практику отечественных устройств для ЛПС-адсорбции является актуальной задачей.

**Цель:** провести оценку эффективности и безопасности колонок «Токсипак» для удаления эндотоксинов производства ЗАО НПФ «ПОКАРД».

**Материал и методы:** в исследование включено 7 взрослых пациентов с сепсисом, которым выполнено 10 ЛПС-адсорбций. У пациентов в динамике измеряли температуру тела, пульс, артериальное давление, частоту дыхания, центральное венозное давление, сатурацию кислорода, почасовой темп диуреза, рассчитывали индекс оксигенации, в крови определяли гематологические и биохимические показатели, показатели системы свертывания, уровень эндотоксина, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8. Для интегральной оценки клинического статуса использовали критерии системной воспалительной реакции и шкалу SOFA. Оценивали нежелательные явления в ходе проведения процедур, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, 14- и 28-дневную летальность.

**Результаты:** изученные колонки не оказывали отрицательного влияния на клеточный и биохимический состав крови, основные показатели системы свертывания и кислотно-основное состояние крови. В результате их использования в крови достоверно уменьшилась концентрация эндотоксинов (ЛПС) (на 64%), СРБ (на 14%) и ИЛ-1 (на 38%), повысился индекс оксигенации, улучшилась функция почек. ЛПС-адсорбция способствовала ослаблению клинических и лабораторных проявлений системной воспалительной реакции, снижению выраженности органной дисфункции (с 6,0 до 3,0 баллов по шкале SOFA) у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

**Вывод:** колонки «Токсипак» эффективно удаляют из крови эндотоксины и являются безопасными.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, липополисахариды, эндотоксины, адсорбция

**Для цитирования:** Гендель Л. Л., Соколов А. А., Губанова С. Н., Адамова И. Ю., Левашов П. А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» в лечении пациентов с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 42-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50

## FIRST CLINICAL EXPERIENCE OF USING COLUMN FOR LPS-ADSORPTION OF TOXIPAK IN TREATMENT OF SEPSIS PATIENTS

L. L. GENDEL<sup>1,2</sup>, A. A. SOKOLOV<sup>4</sup>, S. N. GUBANOVA<sup>2</sup>, I. YU. ADAMOVA<sup>3</sup>, P. A. LEVASHOV<sup>3</sup><sup>1</sup>L. G. Sokolov Memorial Hospital № 122, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>St. Elisabeth Municipal Hospital, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>POCARD Ltd, Moscow, Russia<sup>4</sup>I. I. Mechnikov Northern-Western Medical University, St. Petersburg, Russia

Endotoxemia is one of the main factors of the pathogenesis of multiple organ dysfunction in gram-negative sepsis, induced by the accumulation of lipopolysaccharides - wall components of gram-negative bacteria. In vitro removal of them (LPS-adsorption) promotes better treatment outcomes in sepsis patients. Development and introduction of the Russian tools for LPS-adsorption becomes more crucial.

**Objective:** to evaluate the efficiency and safety of the column of Toxipak for endotoxin removal, manufactured by POCARD Ltd.

**Materials and methods:** 7 adult sepsis patients who had LPS-adsorption were included into the study. The changes of the following parameters were monitored in the patients: temperature, pulse, arterial pressure, respiration rate, central venous pressure, oxygen saturation, hourly rate of diuresis, oxygenation index was calculated, hematologic and biochemical blood parameters were tested as well as coagulation system rates, endotoxin level, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and interleukins (IL) 1, 6, 8. Criteria of the system inflammatory response and SOFA score were used for the comprehensive evaluation of clinical status. The adverse events, duration of stay in the intensive care ward and 18- and 24-day mortality were followed up during manipulations.

**Results:** the studied column provided no negative effect on the cellular and biochemical composition, main parameters of clotting system and acid-base balance of blood. Its use resulted in the reduction of endotoxin (LPS) (by 64%), CRP (by 14%), IL-1 (by 38%) in blood, increase of oxygenation index, and renal function improvement. LPS adsorption promoted the reduction of clinical and laboratory signs of system inflammatory response, and severity of organ dysfunction (from 6.0 to 3.0 as per SOFA score) in patients with sepsis and septic shock.

**Conclusion:** Toxipak column is safe and efficient for removal of endotoxins from blood.

**Key words:** sepsis, septic shock, lipopolysaccharides, endotoxins, adsorption

**For citations:** Gendel L. L., Sokolov A. A., Gubanova S. N., Adamova I. Yu., Levashov P. A. First Clinical Experience of using column for LPS-adsorption of Toxipak in treatment of sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 42-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50

Несмотря на успехи современной медицины, проблема лечения тяжелого сепсиса и септического шока становится все более актуальной. Это связано с ростом числа случаев данных патологических состояний, высокой летальностью, ростом резистентности микрофлоры к существующим антибиотикам, проблемами с созданием новых классов антибактериальных препаратов [1–3].

Одним из основных факторов патогенеза множественной органной дисфункции при грам-отрицательном сепсисе является эндотоксикоз, обусловленный накоплением липополисахаридов (ЛПС) – компонентов стенки грамотрицательных бактерий [4]. Эндотоксины запускают и поддерживают системную воспалительную реакцию. Неконтролируемая системная воспалительная реакция может привести к развитию органной дисфункции, крайней степенью выраженности которой является септический шок [5]. Высокий уровень эндотоксинов в плазме крови ассоциируется с худшим прогнозом выживаемости пациентов [6].

Уже более 20 лет за рубежом и в нашей стране для лечения пациентов с септическим шоком применяют сорбционные колонки для экстракорпорального удаления эндотоксинов (ЛПС) из крови пациентов – ЛПС-адсорбцию. Использование сорбционной колонки Toraymuхin™ (Toray Industries, Inc., Япония) входит в стандарты лечения септического шока в Японии. Показаниями к применению Toraymuхin™ в Японии является выявление одновременно трех факторов: эндотоксинемии или подозрения на грамотрицательную инфекцию, двух или более критериев синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), септического шока с необходимостью применения вазопрессорных препаратов при условии отсутствия тяжелой дисфункции печени (уровень общего билирубина выше 170 мкмоль/л и гепаплатиновый тест < 40%) [7]. За этот период проведено много доказательных исследований, демонстрирующих положительные клинические эффекты ЛПС-адсорбции при тяжелом сепсисе и септическом шоке, в том числе значимое снижение летальности [8–13].

До последнего времени в нашей стране зарегистрированы и использовались в клинической практике два массообменных устройства для ЛПС-адсорбции: упомянутый Toraymuхin 20R (Toray Industries, Inc., Япония) и LPS adsorber (Alteco Medical, Швеция). Основной проблемой, препятствовавшей широкому применению этих устройств, являлась их высокая стоимость.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности использования отечественных колонок «Токсипак» (ЗАО НПФ «ПОКАРД», Москва,

Россия) для ЛПС-адсорбции в комплексной терапии пациентов с сепсисом.

## Материал и методы

**Пациенты.** В исследование включены 7 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст  $56,3 \pm 6,5$  года), которым выполнено 10 ЛПС-адсорбций (3 пациентам перфузионные операции были проведены дважды). У 4 пациентов был абдоминальный сепсис, у 3 – уросепсис. У 2 пациентов диагностирован септический шок.

Критериями включения пациентов в исследование было наличие одновременно следующих клинико-лабораторных признаков сепсиса<sup>1</sup>: выявление грамотрицательных возбудителей в посевах крови или локализация очага инфекции, предполагающая грамнегативную этиологию сепсиса, два критерия системной воспалительной реакции и более, уровень прокальцитонина (ПКТ)  $\geq 2$  нг/мл, тяжесть органной дисфункции по шкале Sepsis-related Organ failure Assessment (SOFA) > 4 баллов. Критериями исключения являлись: терминальное состояние, продолжающееся внутреннее кровотечение или высокий риск его развития, тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка < 25%), декомпенсированная печеночная недостаточность, масса тела меньше 20 кг, возраст < 18 или > 75 лет.

**Методика проведения ЛПС-адсорбции.** Для ЛПС-адсорбции использовали колонки «Токсипак» с гемосорбентом, представляющим собой гранулы размером 150–250 мкм на основе сшитой агарозы, с которой ковалентно связаны синтетические лиганды, способные благодаря своей структуре селективно связывать бактериальные эндотоксины.

Процедуры осуществляли на аппарате «Гемма» (ЗАО «Плазмодифилтр», Россия) или перфузионном блоке АК-10 (Gambro, Швеция) по вено-венозному контуру. Перед процедурой через колонку пропустили 1 л стерильного физиологического раствора, содержащего 5 000 ед. гепарина в режиме «на слив», далее в течение 15–20 мин 0,4–0,5 л физиологического раствора с 5 000 ед. гепарина перфузировали в режиме рециркуляции. Перфузию крови проводили сверху вниз со скоростью 50–100 мл/мин. Объем перфузии крови составлял 1,5–2,0 объема циркулирующей крови (ОЦК) (6–10,8 л). Стабилизацию крови осуществляли гепарином в дозе 100–180 ед./кг массы тела болюсно (у 2 пациентов дополнительно 2 000 ед./ч постоянно). В качестве сосудистого доступа использовали центральную вену (2-просветный катетер) или центральную и периферическую (кубитальную) вену.

<sup>1</sup> Прим.: редакция рекомендует ориентироваться на критерии диагностики сепсиса согласно концепции «Сепсис-3»: наличие документированной или предполагаемой инфекции в сочетании с обусловленной ею острой органной дисфункцией (увеличение от базового уровня на 2 балла и более по шкале SOFA); критерии септического шока – артериальная гипотония, гиперлактатемия более 2 ммоль/л несмотря на адекватную инфузию, требующая введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. (The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. JAMA. 2016; 305(8), 801–810).

В процессе перфузионной операции, в течение суток и на следующее утро измеряли температуру тела, пульс, артериальное давление, частоту дыхания, центральное венозное давление, сатурацию кислорода, почасовой темп диуреза, рассчитывали индекс оксигенации ( $pO_2/FiO_2$ ).

Перед ЛПС-адсорбцией (непосредственно после пункции вен) на 30, 60 и 120-й мин перфузии (при более раннем завершении процедуры – сразу после ее окончания), а также на следующее утро забирали пробы крови для лабораторных исследований. Во время процедуры, для определения непосредственного эффекта сорбции веществ, забор проб осуществляли до и после сорбционной колонки. Одну часть проб сразу же направляли на лабораторные исследования, другую отбирали в вакутейнеры Vacutest Kima (Италия) с гелем и активатором свертывания, центрифугировали для отделения клеток, замораживали и хранили в холодильнике при температуре  $-40^\circ\text{C}$ .

**Клинико-лабораторные исследования.** В пробах крови до, после и на следующее утро после ЛПС-адсорбции определяли количество клеток крови, лейкоцитарную формулу, СОЭ, биохимические показатели (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, общий билирубин, АЛат, калий, натрий), показатели системы свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин, фибриноген, Д-димеры), кислотно-основное состояние и лактат артериальной крови.

В замороженных пробах исследовали уровень эндотоксина, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, интерлейкинов 1 (ИЛ-1), 6 (ИЛ-6), 8 (ИЛ-8), альбумина и молекул средней массы (МСМ).

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе BECKMAN COULTER Ac·T diff (Beckman Coulter Inc. Великобритания), биохимические показатели исследовали на анализаторе SAPHIRE 400 (Hirose Electronic System Co., Ltd, Япония), коагулограмму – на анализаторе ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, США), кислотно-основное состояние крови и лактат – на анализаторе ABL 800Flex (Radiometer, Дания). МСМ определяли по методике М. Я. Малаховой.

Для определения уровня эндотоксина использовали хромогенный LAL тест (LAL Chromogenic Endpoint Assay производства Nycult biotech, Нидерланды), других показателей системной воспалительной реакции – наборы для иммуноферментного анализа фирмы «Вектор Бест» (Россия): СРБ – СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный, ПКТ – Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ, ИЛ-1 – ИЛ1-ИФА-БЕСТ, ИЛ-6 – ИЛ6-ИФА-БЕСТ, ИЛ-8 – ИЛ8-ИФА-БЕСТ.

Для интегральной оценки клинического статуса больных использовали критерии ССВР и шкалу SOFA. Оценивали нежелательные явления в ходе проведения процедур и окончательные результаты лечения (длительность пребывания в ОРИТ, 14- и 28-дневная летальность).

**Статистические методы.** Вариационно-статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием электронных таблиц MS Excel и пакета прикладных программ Statistica для Windows v. 6,0. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием методов описательной статистики. Рассчитывали медиану (М), 25% и 75% перцентили. Достоверность изменения показателей оценивали с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. За величину статистической значимости было принято  $p < 0,05$ .

## Результаты

У всех пациентов, включенных в исследование, выраженность органной дисфункции, оцененной по SOFA, до ЛПС-адсорбции составляла  $6,7 \pm 0,9$  балла. Из 7 пациентов 6 имели дисфункцию почек и дыхательной системы различной степени выраженности, 5 – центральной нервной системы (ЦНС), 3 – системы свертывания, 2 – сердечно-сосудистой системы.

Сразу после ЛПС-адсорбции у всех пациентов отмечено значимое снижение тахикардии ( $p < 0,05$ ). На следующее утро регистрировали значимое увеличение индекса оксигенации ( $pO_2/FiO_2$ ), темпа диуреза (табл. 1). У пациентов с септическим шоком после ЛПС-адсорбции были уменьшены дозы, а к утру прекращено введение вазопрессоров. У 3 из 4 больных с абдоминальным сепсисом после ЛПС-адсорбции отмечено возобновление перистальтики.

На следующее утро количество критериев системного воспалительного ответа в среднем уменьшилось с 2,1 до 1,4, а количество баллов по шкале SOFA снизилось с 6,0 до 3,0 баллов ( $p < 0,023$ ) (табл. 2, 3).

При анализе результатов лабораторных исследований выявлено, что ЛПС-адсорбция на колонке «Токсипак» не влияла на клеточный состав крови (табл. 4). Отмечена лишь тенденция к снижению абсолютного количества лимфоцитов ( $p > 0,05$ ). Сразу после перфузионной операции отсутствовали значимые изменения уровня общего белка и альбумина, а также других биохимических показателей крови. Однако на следующее утро отмечено статистически значимое уменьшение концентрации креатинина ( $p < 0,035$ ), МСМ ( $p < 0,046$ ), активности АЛат ( $p < 0,049$ ). Из показателей системы свертывания снижалась концентрация Д-димеров ( $p < 0,023$ ).

Уровень эндотоксина постепенно снижался во время всей перфузионной операции (табл. 5). Однако значимое снижение ( $p = 0,035$ ), в среднем на 64%, отмечалось только к концу ЛПС-адсорбции. К следующему утру уровень эндотоксина несколько увеличивался, оставаясь значимо ниже ( $p = 0,046$ ) исходного уровня. Анализ изменения концентрации эндотоксина в притекающей и оттекающей от колонки крови показал, что его снижение происходило за счет связывания с химически активны-

**Таблица 1. Динамика клинических показателей после ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 1. Changes in clinical rates after LPS-adsorption by Toxipak column**

Показатель	До		После			Утро		
	абс.		абс.		отн., %	абс.		отн., %
	M (25%; 75%)		M (25%; 75%)	p		M (25%; 75%)	p	
АД средн., мм рт. ст.	90,8 (84,2; 99,2)		100,5 (93,8; 104,0)	0,331	110,7	95,0 (87,5; 102,5)	0,963	104,6
Пульс, уд./мин	93,0 (87,0; 110,8)		89,0 (78,5; 104,3)	<b>0,038*</b>	94,6	88,0 (80,0; 96,0)	<b>0,009*</b>	94,6
ЦВД, мм водн. ст.	9,0 (7,25; 13,5)		9,0 (8,25; 12,0)	0,844	100,0	9,0 (7,0; 13,0)	0,681	100,0
Частота дыхания, /мин	20,0 (19,0; 23,0)		20,0 (19,0; 22,0)	0,737	85,0	17,0 (16,0; 18,0)	0,212	85,0
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	234,3 (200,3; 334,5)		–	–	–	310,9 (242,9; 440,0)	<b>0,049*</b>	132,7
Диурез сут, мл	2 400 (1 800; 2 500)		–	–	–	3 000 (2 500; 4 700)	<b>0,029*</b>	125,0
Температура тела, °С	37,2 (36,8; 37,4)		36,8 (36,6; 37,6)	0,066	98,9	36,8 (36,7; 37,0)	<b>0,041*</b>	98,9

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений ( $p < 0,05$ ), М – медиана, 25% – 25% процентиль, 75% – 27% процентиль, Отн., % – относительная величина показателя в % к его исходному уровню

**Таблица 2. Динамика критериев системного воспалительного ответа после ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 2. Changes in system inflammatory response criteria after LPS-adsorption by Toxipak column**

Критерий	Число пациентов, имеющих критерий ССВО (каждая ЛПС-адсорбция оценивалась отдельно, n = 10 – 100%)			
	до ЛПС-адсорбции		следующее утро	
	абс.	%	абс.	%
Фебрильная температура	2	20	0	0
Тахикардия	7	70	4	40
Тахипноэ или гипервентиляция	7	70	5	50
Лейкоцитоз или сдвиг лейкоцитарной формулы влево	5	50	5	50
Количество критериев ССВР в среднем у одного пациента	2,1	–	1,4	–

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции не достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений ( $p > 0,05$ ).

ми лигандами при перфузии крови через колонку «Токсипак» (табл. 6). На 30-й мин перфузии концентрация эндотоксина в оттекающей от колонки крови снижалась на 55% по сравнению с концентрацией в притекающей крови, на 60-й мин – на 52%, на 120-й мин – на 38%.

Сразу после ЛПС-адсорбции в плазме крови наблюдалось снижение концентрации СРБ на 14% и ИЛ-1 на 38% ( $p < 0,05$ ) (табл. 5). Исследование динамики концентрации СРБ и ИЛ-1 непосредственно в процессе процедуры до и после сорбционной колонки показало (табл. 6), что эти молекулы также задерживаются на колонке: СРБ – от 35 до 19%, ИЛ-1 – от 60 до 30%.

На следующее утро после ЛПС-адсорбции наблюдалось достоверное снижение уровня СРБ

**Таблица 3. Динамика дисфункции органов по шкале SOFA после ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 3. Changes in organ dysfunction as per SOFA scores after LPS-adsorption by Toxipak column**

Орган или система	Средний бал		
	до ЛПС-адсорбции	следующее утро	
Дыхательная система	1,8	0,6	
Сердечно-сосудистая система	0,9	0	
Система свертывания	0,7	0,1	
Печень	0	0	
Почки	2,3	1,6	
ЦНС	0,9	0,3	
Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл	M (25%; 75%), p	6,0 (5,0; 8,0)	3,0 (1,5; 3,5), <b>p = 0,023*</b>

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений ( $p < 0,05$ ), М – медиана, 25% – 25% процентиль, 75% – 27% процентиль

(на 13%,  $p = 0,047$ ), ПКТ (на 41%,  $p = 0,041$ ), ИЛ-6 (на 45%,  $p = 0,049$ ).

Несмотря на отсутствие значимого снижения концентрации ИЛ-8 после перфузионной операции, он также эффективно задерживался на колонке (табл. 6).

Динамика уровней альбумина и МСМ, которые не снижались во время ЛПС-адсорбции, подтвердила высокую селективность колонки «Токсипак».

При оценке переносимости процедуры в процессе ее проведения серьезных побочных реакций не наблюдалось.

У одного из пациентов во время первой процедуры перфузия крови через колонку была приостановлена из-за проблем с сосудистым доступом. Во время замены катетера через колонку пропускали физиологический раствор, который затем поступал в сосудистое русло пациента. При этом развилась побочная реакция (снижение систолического

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей после ЛПС адсорбции на колонке «Токсипак»

Table 4. Changes in laboratory rates after LPS-adsorption by Toxipak column

Показатель	До		После			Утро	
	абс.		абс.	отн., %	абс.	отн., %	
	M (25%; 75%)		M (25%; 75%)	p	M (25%; 75%)	p	
Гематологические показатели							
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л	3,07 (2,67; 3,18)		3,05 (2,45; 3,08)	0,354	99,3	3,06 (2,56; 3,18)	0,323
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	9,25 (8,65; 11,73)		9,12 (8,85; 12,13)	0,846	98,6	8,85 (8,13; 13,25)	0,643
Гранулоциты, %	85,5 (80,8; 88,8)		–	–	–	83,0 (82,0; 92,5)	0,598
Лимфоциты, %	9,5 (8,0; 13,3)		–	–	–	10,5 (4,5; 12,0)	0,409
Моноциты, %	3,5 (3,0; 6,3)		–	–	–	5,0 (3,25; 3,75)	0,731
Гранулоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	8,41 (6,68; 10,34)		–	–	–	7,80 (6,66; 10,88)	0,821
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	0,90 (0,76; 1,38)		–	–	–	0,70 (0,60; 1,00)	0,194
Моноциты, × 10 <sup>9</sup> /л	0,44 (0,30; 0,54)		–	–	–	0,48 (0,33; 0,59)	0,570
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	153,0 (76,8; 265,0)		145,4 (86,8; 231,7)	0,931	95,0	156,5 (96,3; 197,3)	0,824
СОЭ, мм/ч	57,0 (49,5; 65,3)		–	–	–	56,5 (48,5; 62,3)	0,973
Биохимические показатели							
Общий белок, г/л	45,5 (42,5; 57,5)		42,3 (40,4; 54,8)	0,258	93,0	48,5 (44,0; 55,0)	0,411
Альбумин, г/л	28,3 (24,8; 25,8)		26,1 (24,8; 28,1)	0,239	92,2	27,4 (26,4; 30,9)	0,058
Креатинин, мкмоль/л	239,0 (200,0; 300,0)		–	–	–	213,0 (78,0; 250,0)	<b>0,035*</b>
Мочевина, ммоль/л	18,7 (11,3; 30,6)		–	–	–	19,0 (7,7; 26,0)	0,252
Общий билирубин, мкмоль/л	13,8 (8,5; 15,9)		–	–	–	14,0 (12,8; 17,5)	0,385
АлАТ, МЕ/л	64,0 (28,0; 61,0)		–	–	–	30,0 (26,5; 35,5)	<b>0,046*</b>
МСМ (индекс токсичности, у. е.)	37,3 (22,9; 54,4)		32,6 (15,7; 51,7)	0,233	87,4	21,8 (13,8; 41,5)	<b>0,049*</b>
Калий, ммоль/л	4,10 (3,61; 4,78)		–	–	–	3,50 (3,07; 4,05)	0,058
Натрий, ммоль/л	139,0 (136,3; 140,8)		–	–	–	143,5 (139,0; 147,5)	0,095
Лактат, ммоль/л	13,4 (7,0; 19,7)		–	–	–	10,6 (5,8; 15,3)	0,152
Показатели системы свертывания крови							
АЧТВ	31,0 (28,0; 34,6)		–	–	–	32,0 (27,5; 32,5)	0,844
Протромбин, %	73,0 (59,8; 83,3)		–	–	–	72,5 (50,8; 86,0)	0,948
Фибриноген, г/л	6,20 (5,90; 7,48)		–	–	–	5,90 (4,90; 6,50)	0,152
Д-димеры, нг/мл	765,0 (589,0; 2 746,0)		–	–	–	560,0 (375,0; 1 150,0)	<b>0,023*</b>

Примечание: \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений ( $p < 0,05$ ), М – медиана, 25% – 25% перцентиль, 75% – 27% перцентиль, Отн., % – относительная величина показателя в % к его исходному уровню

артериального давления на 20 мм рт. ст. и озноб). Реакция была купирована введением 120 мг преднизолона. Операция была завершена на 68-й мин. К этому времени было перфузировано 1,5 ОЦК. Данные этого пациента были исключены из анализа показателей системной воспалительной реакции.

У 2 пациентов во время ЛПС-адсорбций отмечалось снижение систолического артериального давления на 10–20 мм рт. ст. на 15–30-й мин перфузии. После введения 90–120 мг преднизолона лечение было продолжено.

Из 7 пациентов, которым было осуществлено лечение с использованием колонки «Токсипак», 6 были переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ после проведения процедуры составила  $5,7 \pm 2,6$  сут. Время пребывания в стационаре –  $16,4 \pm 5,0$  сут. Несмотря на положительный

эффект ЛПС-адсорбции, 2 из 7 пациентов умерли: первый – в ОРИТ на 24-е сут, второй – после перевода из ОРИТ на 11-е сут после экстракорпорального лечения. В обоих случаях летальный исход не был связан с сепсисом (инфаркт миокарда, тромбэмболия легочной артерии); 14-дневная выживаемость составила 86%, 28-дневная – 71%.

### Обсуждение

Исследование показало, что колонка «Токсипак» эффективно сорбирует эндотоксин из крови во время всей операции ЛПС-адсорбции. Кроме этого, обнаружены умеренная сорбция СРБ и эффективная сорбция других провоспалительных маркеров – ИЛ-1 и ИЛ-8, которые являются важными факторами патогенеза системной воспалительной реакции и множественной органной дисфункции.

**Таблица 5. Динамика концентрации эндотоксина, основных лабораторных маркеров синдрома системной воспалительной реакции, альбумина и средних молекул в процессе ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 5. Changes in concentrations of endotoxin, main laboratory markers of system inflammatory response syndrome, albumin, and middle molecules during LPS-adsorption by Toxipak column**

Показатель	До ЛПС-адсорбции	Во время ЛПС-адсорбции (30 мин)			Во время ЛПС-адсорбции (60 мин)			После ЛПС-адсорбции (120 мин)			Следующее утро после ЛПС-адсорбции		
	абс.	абс.	p	%	абс.	p	%	абс.	p	%	абс.	p	%
Эндотоксин, ЕЭ/мл (норма 0–0,5)	2,95 (1,65; 3,90)	2,36 (1,45; 3,70)	0,187	80,1	1,45 (1,35; 3,20)	0,841	49,2	1,05 (0,90; 1,10)	0,035	35,6	1,10 (1,00; 1,40)*	0,046	37,3
СРБ, мг/л (норма 5–8)	240,5 (185,7; 321,1)	225,1 (167,4; 318,7)	0,231	93,6	209,5 (163,2; 304,7)	0,084	87,1	206,5 (127,1; 261,6)*	0,041	85,9	209,1 (133,4; 259,4)*	0,047	86,9
Прокальцитонин, нг/л (норма < 0,1)	34,1 (18,8; 48,1)	30,2 (17,6; 45,3)	0,226	88,6	30,8 (15,5; 43,4)	0,124	90,4	30,3 (15,9; 41,5)	0,065	88,9	20,2 (12,2; 26,9)*	0,041	59,2
ИЛ-6, пг/л (норма < 10)	261,4 (138,7; 316,9)	232,9 (145,2; 302,6)	0,384	89,1	272,1 (139,8; 322,6)	0,297	104,1	237,3 (139,9; 312,4)	0,258	90,8	143,6 (99,6; 237,8)*	0,049	54,8
ИЛ-8, пг/л (норма < 10)	47,8 (25,1; 58,6)	43,1 (24,1; 53,7)	0,243	90,2	38,4 (20,9; 51,5)	0,126	80,4	40,3 (17,8; 52,2)	0,323	84,3	33,3 (14,6; 50,9)	0,085	69,7
ИЛ-1, пг/л (норма < 11)	15,9 (11,1; 23,2)	13,6 (10,7; 19,8)	0,123	85,4	10,9 (7,8; 15,6)	0,56	68,7	9,9 (6,6; 13,5)*	0,020	62,3	12,5 (9,6; 15,5)*	0,038	78,6
Альбумин, г/л (норма 40–50)	28,3 (24,8; 25,8)	23,7 (23,6; 26,1)	0,342	83,9	25,2 (24,5; 25,4)	0,298	89,1	26,1 (24,8; 28,1)	0,239	92,2	27,4 (26,4; 30,9)	0,058	96,8
МСМ (индекс токсичн.), у. е. (норма < 10)	37,3 (22,9; 54,4)	31,4 (23,2; 53,7)	0,339	84,3	31,2 (22,5; 50,4)	0,278	83,5	32,6 (15,7; 51,7)	0,233	87,4	21,8 (13,8; 41,5)*	0,049	68,4

*Примечание:* \* – изменение показателя по сравнению с его уровнем до ЛПС-адсорбции достоверно по критерию Вилкоксона для парных сравнений ( $p < 0,05$ )

**Таблица 6. Динамика сорбции эндотоксина, основных лабораторных маркеров синдрома системной воспалительной реакции, альбумина и средних молекул в процессе ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак»**

**Table 6. Changes in the sorption of endotoxin, main laboratory markers of system inflammatory response syndrome, albumin, and middle molecules during LPS-adsorption by Toxipak column**

Показатель	Время от начала процедуры								
	30 мин			60 мин			120 мин		
	до колонки	удаление*		до колонки	удаление		до колонки	удаление	
	абс.	абс.	%	абс.	абс.	%	абс.	абс.	%
Эндотоксин, ЕЭ/мл	2,36	1,29	<b>54,5</b>	1,45	0,76	<b>52,3</b>	1,05	0,40	<b>38,4</b>
СРБ, мг/л	225,1	77,7	<b>34,5</b>	209,5	38,5	18,4	206,5	39,4	19,1
Прокальцитонин, нг/л	30,2	4,4	14,8	30,8	3,1	10,1	30,3	2,2	7,2
ИЛ-6, пг/л	232,9	38,2	16,4	272,1	23,1	8,5	237,3	17,8	7,5
ИЛ-8, пг/л	43,1	24,6	<b>57,2</b>	38,4	13,2	<b>34,5</b>	40,3	10,2	<b>25,2</b>
ИЛ-1, пг/л	13,6	8,1	<b>59,8</b>	10,9	5,9	<b>53,8</b>	9,9	2,9	<b>29,5</b>
Альбумин, г/л	23,7	4,3	18,5	25,2	2,5	9,7	26,1	1,5	5,9
МСМ (индекс токсичности), у. е.	31,4	1,6	5,2	31,2	1,0	3,1	32,6	0,8	2,4

*Примечание:* \* удаление – разница между уровнем показателя до и после колонки

Значимое воздействие ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак» на уровень эндотоксина и проявления системной воспалительной реакции благоприятно сказывалось на клинических показателях – нормализации температуры тела, снижении выраженности органных нарушений. Улучшение функции системы дыхания проявлялось увеличением индекса оксигенации. Об улучшении функции почек свидетельствовали увеличение диуреза и

снижение концентрации в плазме крови креатинина и МСМ. Снижение уровня Д-димеров отражало положительное воздействие на систему свертывания, уменьшение дозы и/или прекращение введения вазопрессоров – на сердечно-сосудистую систему. Аналогичные эффекты были описаны ранее при использовании колонок Тогамухин [9–11, 13–15].

К сожалению, несмотря на выраженный положительный эффект, ЛПС-адсорбция не является

панацей. Важные условия достижения стойкого эффекта при лечении сепсиса – санация септического очага и правильно выбранное время начала лечения. Максимальная эффективность достигается при раннем начале ЛПС-адсорбции.

У всех пациентов, включенных в исследование, хирургический очаг инфекции был санирован до проведения ЛПС-адсорбции, а время от развития признаков органной дисфункции до выполнения процедуры составляло не более суток, что и обусловило у них положительный эффект лечения.

Побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе проведения первых процедур, по нашему мнению, были связаны с ошибками методики проведения ЛПС-адсорбции на колонке «Токсипак». В дальнейшем процедуру начинали на небольшой скорости перфузии крови (30–50 мл/мин) и лишь через 10–20 мин постепенно достигали скорости перфузии 100–120 мл/мин, которую поддерживали в течение всей процедуры. По результатам данного исследования в инструкцию производителя были включены рекомендации о недопустимости промывки колонки во время процедуры, а также вытеснения крови из колонки в конце процедуры избыточным количеством физиологического раствора. В дальнейшем побочных реакций при использовании колонок «Токсипак» не наблюдали.

Несмотря на то что сравнение колонки «Токсипак» с зарубежными аналогами является, безусловно, интересным и актуальным, сделать это достаточно сложно.

Сравнение емкости колонок по отношению к эндотоксину (ЛПС) корректно только в стандартных условиях на модели с использованием биологической жидкости и условий, максимально приближенных к клиническому применению. Ситуацию усложняют проблемы с определением концентрации эндотоксина в биологических жидкостях, связанные с большим количеством нейтрализующих (маскирующих) факторов, а также с тем, что разные методы определения, разные единицы измерения нелинейно связаны между собой. Кроме этого, из-за особенностей строения молекулы эндотоксина и ионно-гидрофобного механизма сорбции емкость сорбента зависит от начальной концентрации эндотоксина. Это подтверждают данные, описанные T. Tani et al. [16]. Авторы демонстрируют, что чем выше начальная концентрация эндотоксина, тем больше сорбционная емкость колонки.

Публикаций, посвященных сравнению сорбционных свойств колонок Toxamuxin 20R и LPS Adsorber в стандартных условиях на биологических жидкостях, в литературе нам найти не удалось. Емкость LPS Adsorber известна из инструкции фирмы производителя и составляет 7,5 тыс. ед. эндотоксина. Описано несколько лабораторных экспериментов в условиях *in vitro* с раствором гемоглобина и сывоткой бычьей крови с исходной концентрацией

эндотоксина 10 нг/мл, согласно которым емкость Toxamuxin 20R составляет около 90 мкг эндотоксина [17]. Емкость колонки «Токсипак», по данным производителя, составляет не менее 20 тыс. ед. эндотоксина. Очевидно, что окончательное решение о сорбционных свойствах данных колонок для ЛПС-адсорбции будет сделано после накопления достаточного количества клинического материала или сравнения в стандартных условиях на биологических жидкостях в модельном эксперименте, максимально приближенном к реальным клиническим условиям.

В ходе лечения пациентов с сепсисом снижение уровня эндотоксина может быть как результатом лечения, так и следствием естественных процессов, происходящих в организме. Наш опыт показывает, что уровень эндотоксина может снижаться в результате таких экстракорпоральных операций, как, например, гемофильтрация, в ходе которой эндотоксин не удаляется. Поэтому сорбция эндотоксина на массообменном устройстве, выявляемая как разница в концентрации на входе и на выходе из сорбционной колонки в условиях клинического применения, является основным фактором, позволяющим отнести «Токсипак» к классу массообменных устройств для ЛПС-адсорбции.

Сорбционные колонки CytoSorb (Cytosorbents Corp., США), MediaSorb (Bellco, Италия), Десепта (Россия) позволяют селективно и эффективно удалять цитокины (но не эндотоксины!), что может быть важно при лечении пациентов с сепсисом. Они должны позиционироваться как отдельный класс колонок для удаления цитокинов, а не как колонки для ЛПС-адсорбции.

## Заключение

Применение отечественных колонок для ЛПС-адсорбции «Токсипак» безопасно. Они не оказывают отрицательного влияния на клеточный и биохимический состав крови, основные показатели системы свертывания и кислотно-основное состояние крови.

Колонки «Токсипак» эффективно удаляют эндотоксины (ЛПС грамотрицательных бактерий), ИЛ-1 и ИЛ-8. В результате их использования снижается концентрация в крови эндотоксинов (ЛПС), СРБ, ПКТ и ИЛ-6, повышается индекс оксигенации, улучшается функция почек.

ЛПС-адсорбция с использованием колонок «Токсипак» способствует ослаблению клинических и лабораторных проявлений системной воспалительной реакции, снижению тяжести органной дисфункции у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Данная работа включает небольшое число наблюдений. Необходимо накопление новых данных с включением большего числа пациентов для подтверждения результатов, полученных в этом исследовании.

**Конфликт интересов и спонсорская поддержка.** В статье представлены результаты клинических испытаний колонки для удаления эндотоксинов «Токсипак» производства ЗАО НПФ «ПОКАРД», проводимых в целях ее государственной регистрации.

**The conflict of interest and sponsor support.** The article presents the results of clinical trials of the column of Toxipak for removal of endotoxin manufactured by POCARD Ltd, which were conducted with the purpose of its state registration.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 885–891.
- Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301. – P. 2445–2452.
- Cruz D. N., Perazella M. A., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // *Crit. Care*. – 2007. – Vol. 11. – P. 1–12.
- Engel C., Brunkhorst F. M., Bone H. G. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 606–618.
- Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in Sepsis: The role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge // *Mediat. Inflammation*. – 2013. – Article ID 507539, 12 p.
- Kushi H. et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation // *Crit. Care*. – 2005. – Vol. 9. – P. 653–661.
- Marshall J. C., Foster D., Vincent J.-L. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190. – P. 527–534.
- Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1546–1554.
- Sato T., Shoji H., Koga N. Endotoxin adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience // *Ther. Apher. Dial.* – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 252–258.
- Shimizu T., Hanasawa K., Sato K. et al. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation // *Eur. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 42. – P. 109–117.
- Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin) // *Ther. Apher. Dial.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 108–114.
- Stewart I., Schluter P. J., Shaw G. R. Cyanobacterial lipopolysaccharides and human health – a review // *Environ Health.* – 2006. – Vol. 5, № 7. – P. 1–23.
- Tani T., Hanasawa K., Endo Y. et al. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized column // *Artif. Org.* – 1998. – Vol. 22, № 12. – P. 1038–1044.
- Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge / Ronco C., Piccinni P., Rosner M. H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contrib. Nephrol. Basel, Karger*. – 2010. – Vol. 167. – P. 35.
- Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge / Ronco C., Piccinni P., Rosner M. H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contrib. Nephrol. Basel, Karger*. – 2010. – Vol. 167. – P. 129.
- Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 2. – P. 344–353.
- Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J. A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 2209–2220.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002, vol. 420, pp. 885-891.
- Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, vol. 301, pp. 2445-2452.
- Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit. Care*, 2007, vol. 11, pp. 1-12.
- Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, no. 4, pp. 606-618.
- Esteban E., Ferrer R., Alsina L., Artigas A. Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge. *Mediat. Inflammation*, 2013, Article ID 507539, 12 p.
- Kushi H. et al. Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit. Care*, 2005, vol. 9, pp. 653-661.
- Marshall J.C., Foster D., Vincent J.L. et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, pp. 527-534.
- Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, pp. 1546-1554.
- Sato T., Shoji H., Koga N. Endotoxin adsorption by polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience. *Ther. Apher. Dial.*, 2003, vol. 7, no. 2, pp. 252-258.
- Shimizu T., Hanasawa K., Sato K. et al. The clinical significance of serum procalcitonin levels following direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients with colorectal perforation. *Eur. Surg. Res.*, 2009, vol. 42, pp. 109-117.
- Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial.*, 2003, vol. 7, no. 1, pp. 108-114.
- Stewart I., Schluter P.J., Shaw G.R. Cyanobacterial lipopolysaccharides and human health – a review. *Environ Health.*, 2006, vol. 5, no. 7, pp. 1-23.
- Tani T., Hanasawa K., Endo Y. et al. Therapeutic Apheresis for Septic Patients with Organ Dysfunction: Hemoperfusion using a Polymyxin B Immobilized Column. *Artif. Org.*, 1998, vol. 22, no. 12, pp. 1038-1044.
- Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contin. Nephrol. Basel, Karger*, 2010, vol. 167, pp. 35.
- Tani T., Shoji H., Guadagni G., Parego A. Extracorporeal Removal of Endotoxin: The Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridge. Ronco C., Piccinni P., Rosner M.H. (eds) *Endotoxemia and Endotoxin Shock: Disease, Diagnosis and Therapy. Contin. Nephrol. Basel, Karger*, 2010, vol. 167, pp. 129.
- Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, no. 2, pp. 344-353.
- Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J. A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, pp. 2209-2220.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

СПб ГБУЗ «Городская больница святой  
преподобномученицы Елизаветы»,  
195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14.  
Тел.: 8 (812) 932–28–47.

**Гендель Леонид Леонидович**

кандидат медицинских наук, врач  
анестезиолог-реаниматолог выездной бригады  
отделения гравитационной хирургии крови, врач  
анестезиолог-реаниматолог высшей категории,  
заведующий кабинетом гравитационной хирургии крови  
МСЧ 122.  
E-mail: gendel\_l@mail.ru

**Губанова Светлана Николаевна**

врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории,  
заведующая отделением гравитационной хирургии крови с  
выездной бригадой.  
E-mail: svetlanagubanova@list.ru

**Соколов Алексей Альбертович**

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского.  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.  
Тел.: 8 (812) 303–50–00.  
E-mail: dr.sokolov@list.ru

ЗАО «НПФ ПОКАРД»,  
Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

**Адамова Ирина Юрьевна**

кандидат биологических наук, генеральный директор.  
Тел.: 8 (495) 414–68–20.  
E-mail: irina@pocard.ru

**Левашов Павел Андреевич**

кандидат химических наук, научный сотрудник.  
Тел.: 8 (495) 414–68–15.  
E-mail: levashov@yahoo.com

**FOR CORRESPONDENCE:**

St. Elisabeth Municipal Hospital,  
14, Vavilovykh St.,  
St. Petersburg, 195257.  
Phone: +7 (812) 932-28-47.

**Leonid L. Gendel**

Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of Visiting Team  
of Gravitational Blood Surgery,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of the Highest  
Degree, Head of the Ward for Gravitational Blood Surgery  
of Medical Unit no. 122.  
E-mail: gendel\_l@mail.ru

**Svetlana N. Gubanova**

Anesthesiologist and Emergency Physician of the Highest  
Degree, Head of Gravitational Blood Surgery Unit including  
Visiting Team.  
E-mail: svetlanagubanova@list.ru

**Aleksey A. Sokolov**

I.I. Mechnikov State Medical Academy,  
Doctor of Medical Sciences, Professor of Vanevsky  
Anesthesiology and Intensive Care Faculty.  
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015.  
Phone: +7 (812) 303-50-00.  
E-mail: dr.sokolov@list.ru

POCARD Ltd.,  
15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow,

**Irina Yu. Adamova**

Candidate of Medical Sciences, General Director.  
Phone: +7 (495) 414-68-20.  
E-mail: irina@pocard.ru

**Pavel A. Levashov**

Candidate of Chemical Sciences, Researcher.  
Phone: +7 (495) 414-68-15.  
E-mail: levashov@yahoo.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-51-58

# ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ПРОТЕКТИВНАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Д. Б. БОРИСОВ<sup>1</sup>, В. А. ИСТОМИН<sup>2</sup>, М. Ю. КИРОВ<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, Россия<sup>2</sup>ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н. А. Семашко Федерального медико-биологического агентства», г. Архангельск, Россия

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является одним из основных методов интенсивной терапии, но существенно отличается от естественного внешнего дыхания и может способствовать возникновению послеоперационных легочных осложнений (ПОЛО).

**Целью** обзора является оценка эффективности протективной ИВЛ в целом и отдельных ее компонентов (малый дыхательный объем, высокое положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), маневр мобилизации альвеол) в снижении риска развития ПОЛО у пациентов с интактными легкими в абдоминальной хирургии.

**Заключение.** Протективная ИВЛ в периоперационном периоде при абдоминальных операциях уменьшает частоту послеоперационных легочных осложнений, но не влияет на летальность. Основным компонентом протективной ИВЛ признается использование малого дыхательного объема, в то время как применение высокого ПДКВ и маневров мобилизации альвеол при открытых вмешательствах у больных без ожирения остается предметом дискуссий. В лапароскопической хирургии и у пациентов с избыточной массой тела обоснованным подходом представляется сочетание малого дыхательного объема с высоким ПДКВ и маневрами мобилизации альвеол.

**Ключевые слова:** протективная искусственная вентиляция лёгких, послеоперационные легочные осложнения, абдоминальная хирургия

**Для цитирования:** Борисов Д. Б., Истомин В. А., Киров М. Ю. Интраоперационная протективная искусственная вентиляция легких в абдоминальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 51-58. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-51-58

## PERI-OPERATIVE PROTECTIVE ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION IN ABDOMEN SURGERY

D. B. BORISOV<sup>1</sup>, V. A. ISTOMIN<sup>2</sup>, M. YU. KIROV<sup>1</sup><sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia<sup>2</sup>N. A. Semashko Northern Medical Clinical Center of Federal Medical Biological Agency, Arkhangelsk, Russia

Artificial pulmonary ventilation (APV) is one of the main methods of intensive care, but it differs greatly from natural external respiration and can promote post-operative pulmonary complications (POPC).

**The objective** of the review is to evaluate the efficiency of protective APV in general and its certain components (small respiratory volume, high positive end-expiratory pressure (PEEP), and alveolar mobilization maneuver) in the reduction of risk of POPC in the patients with intact lungs undergoing abdomen surgery.

**Conclusion.** The protective APV in the peri-operative period of abdomen surgery reduces the frequency of post-operative pulmonary complications but provides no impact on mortality. The main component of protective APV is small respiratory volume while using high PEEP and alveolar mobilization maneuver in the open surgery in the non-obese patients is still to be discussed. In laparoscopic surgery and obese patients, it is feasible to combine small respiratory volume, high PEEP and alveolar mobilization maneuver.

**Key words:** protective artificial pulmonary ventilation, post-operative pulmonary complications, abdominal surgery

**For citations:** Borisov D.B., Istomin V.A., Kirov M.Yu. Peri-operative protective artificial pulmonary ventilation in abdomen surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 51-58. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-51-58

**Неблагоприятные эффекты ИВЛ.** Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является одним из основных методов интенсивной терапии, трудно переоценить ее вклад в развитие хирургии и медицины критических состояний. В то же время ИВЛ существенно отличается от естественного внешнего дыхания и может приводить к вентилятор-ассоциированному повреждению легких (ВАПЛ) [8]. В последние десятилетия уделяется много внимания изучению факторов риска ВАПЛ, и определены основные повреждающие механизмы, к которым относятся ателектотравма, баротравма, волюмотравма и биотравма [19].

В плановой абдоминальной хирургии в условиях общей анестезии ателектазы образуются почти у 90% пациентов [29]. При положении пациента на спине ателектазирование максимально выражено в зонах около диафрагмы и уменьшается по

направлению к верхушке легкого [36]. Спадение легочных альвеол начинается уже на этапе индукции анестезии и сохраняется в ходе операции, при этом ателектазированные участки занимают в среднем около 10% легочной ткани [36]. Ателектазы не визуализируются на традиционной рентгенограмме грудной клетки до тех пор, пока не становятся массивными [29].

Выделяют три основных механизма формирования ателектазов [19, 30]. Компрессионные ателектазы возникают вследствие потери тонуса дыхательных мышц, что ведет к изменению геометрии грудной клетки и краниальному смещению диафрагмы, в результате чего снижается трансмуральное давление растяжения альвеол [30]. Образование абсорбционных ателектазов объясняют двумя процессами – окклюзией дистальных дыхательных путей с последующей абсорбцией газа в кровь и спа-

дением альвеол, а также снижением вентиляционно-перфузионного отношения ниже критического значения, при котором поступление газа в альвеолы становится меньше его абсорбции [30]. Повышение фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси ускоряет образование ателектазов вследствие высокой скорости абсорбции кислорода в кровь. К третьему механизму образования ателектазов относится потеря сурфактанта, в результате чего происходит спадение альвеол. При этом добиться стойкого открытия альвеол с помощью маневра мобилизации не удается – происходит быстрое повторное их спадение [30].

К основным факторам, влияющим на образование ателектазов, относят высокую фракцию кислорода во вдыхаемой газовой смеси, ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких [30].

Повреждение легочной ткани (альвеолярного эпителия, эндотелия сосудов, внеклеточной стромы) в результате повторяющегося спадения и открытия альвеол при ИВЛ называется ателектотравмой [19].

Повышенное давление в дыхательных путях (баротравма) или перерастяжение ткани высокими дыхательными объемами (волюмотравма) также ведут к повреждению легких [19, 44]. Кроме того, ВАПЛ развивается в результате местного и системного высвобождения воспалительных медиаторов вследствие как прямого повреждения клеток легочной ткани, так и механизма «трансдукции» – превращения механических стимулов в биохимические реакции (биотравма) [43, 44].

Негативное влияние ИВЛ может вести к развитию целого ряда легочных осложнений. Четкого определения послеоперационных легочных осложнений (ПОЛО) нет, но к ним принято относить осложнения, связанные с анестезией и/или операцией, развивающиеся в первые 5–7 сут после операции [19]. ПОЛО возникают примерно у 5% пациентов, а каждый пятый пациент с ПОЛО умирает в первые 30 сут после операции [9, 32]. Таким образом, возникновение ПОЛО ассоциируется с увеличением сроков госпитализации и повышением летальности [9, 40].

Наиболее распространенной шкалой прогноза ПОЛО является шкала ARISCAT, при разработке которой было выделено семь независимых факторов риска легочных осложнений: низкое предоперационное насыщение артериальной крови кислородом, острая респираторная инфекция в пределах 30 дней, предшествующих операции, возраст, предоперационная анемия, операция на органах грудной клетки или верхнего этажа брюшной полости, длительность операции 2 ч и более, неотложное вмешательство [9, 32]. Наиболее распространенными ПОЛО являются дыхательная недостаточность, плевральный выпот, ателектазы, легочная инфекция и бронхоспазм [9, 32].

Вероятность возникновения ПОЛО можно снизить применением комплекса периоперационных

мероприятий, в том числе уменьшением неблагоприятных эффектов ИВЛ. Совместное функционирование закрытых, открытых и уже перерастянутых альвеолярных регионов делает легкие уязвимыми к вредным эффектам искусственной вентиляции [19]. В течение многих лет для профилактики гипоксемии и ателектазирования у пациентов во время анестезии рекомендовали ИВЛ с большими дыхательными объемами (ДО) в пределах 10–15 мл/кг [7]. Такой подход объясняли необходимостью раскрытия спавшейся легочной ткани, улучшением вентиляционно-перфузионного соотношения и соответствующим уменьшением потребности в высокой фракции вдыхаемого кислорода. При этом безопасность больших ДО обосновывалась относительно коротким периодом ИВЛ в ходе анестезии.

**Протективная ИВЛ.** В 2000 г. опубликованы результаты исследования ARDSNet, доказавшего негативные эффекты ИВЛ большими ДО у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), что послужило началом перехода у пациентов данной категории от высокообъемной вентиляции к малообъемной [8]. Относительную величину ДО в большинстве исследований оценивают в мл/кг от предсказанной массы тела. Традиционная ИВЛ с большим ДО (> 8 мл/кг) и низким положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ < 5 см вод. ст.) без маневра мобилизации альвеол стала противопоставляться так называемой протективной ИВЛ, включающей вентиляцию малыми ДО ( $\leq$  8 мл/кг) с возможным применением ПДКВ  $\geq$  5 см вод. ст. и маневров мобилизации альвеол [19, 40]. Применение малых ДО направлено на уменьшение эффекта перерастяжения альвеол [19]. Маневр мобилизации используется для форсированного открытия спавшихся альвеол [21], а ПДКВ – для увеличения остаточной функциональной емкости легких и предотвращения спадения дыхательных путей и альвеол на выдохе [6]. Эти меры позволяют улучшить вентиляционно-перфузионное отношение и оксигенацию крови.

Преимущества протективной ИВЛ у пациентов с ОРДС подтверждены во многих исследованиях и давно используются в реанимационных отделениях [40, 44]. Со временем опубликованы результаты исследований, показавших преимущества протективной ИВЛ у пациентов с интактными легкими (обычно при интраоперационной ИВЛ), но в практическую деятельность такой подход внедряется достаточно медленно [35]. Это объясняется, в первую очередь, недооценкой распространенности ПОЛО и идеей, что относительно непродолжительная интраоперационная ИВЛ не оказывает значимого повреждающего действия на легкие в сравнении с длительной ИВЛ в отделении реанимации [40].

В последнее десятилетие опубликовано несколько крупных работ, показавших необходимость использовать протективную интраоперационную ИВЛ. У пожилых пациентов применение протективной вентиляции легких (ДО 6 мл/кг, ма-

невры мобилизации альвеол, ПДКВ 12 см вод. ст.) во время больших открытых абдоминальных операций позволило улучшить интраоперационную артериальную оксигенацию и легочную механику в сравнении с традиционной ИВЛ (ДО 10 мл/кг, ПДКВ 0 см вод. ст.) [49]. Маневр мобилизации альвеол и ПДКВ улучшали динамический комплаенс респираторной системы в среднем на 36% без значимого влияния на гемодинамику. Пациенты исследуемых групп не имели различий по частоте применения вазопрессорных препаратов во время операции, а также по оксигенации после операции.

В последующем большим ретроспективным исследованием Ladha et al. выявили уменьшение риска ПОЛО при проведении интраоперационной протективной ИВЛ (ДО < 10 мл/кг, ПДКВ > 4 см вод. ст., давление плато вдоха < 30 см вод. ст.) в популяции некардиохирургических пациентов [25].

Еще в одном многоцентровом исследовании пациентов с промежуточным и высоким риском легочных осложнений при длительных больших абдоминальных операциях (лапаротомия в 80% случаев) проведение протективной ИВЛ (ДО 6–8 мл/кг, маневры мобилизации альвеол, ПДКВ 6–8 см вод. ст.) позволило уменьшить длительность госпитализации и снизить частоту легочных и внелегочных осложнений с 27,5 до 10,5% в первую послеоперационную неделю в сравнении с непротективной ИВЛ (ДО 10–12 мл/кг, без ПДКВ и маневра мобилизации альвеол) [17]. При этом послеоперационных различий в газообмене не выявлено.

В другом исследовании у пациентов при длительных плановых открытых абдоминальных операциях сравнили традиционную ИВЛ (ДО 9 мл/кг, без ПДКВ) с протективной ИВЛ (ДО 7 мл/кг, маневры мобилизации альвеол, ПДКВ 10 см вод. ст.) и выявили в послеоперационном периоде улучшение функциональных легочных тестов и оксигенации артериальной крови, а также меньшие изменения на рентгенограмме грудной клетки в группе щадящей вентиляции легких [42]. Во время анестезии не обнаружено статистически значимых различий в показателях артериального давления, частоты сердечных сокращений, насыщения крови кислородом.

Опубликованный в 2014 г. метаанализ показал, что применение интраоперационной протективной ИВЛ (ДО 6 мл/кг, маневры мобилизации альвеол, ПДКВ 6–12 см вод. ст.) у пациентов с интактными легкими уменьшает риск развития ОРДС, легочной инфекции и ателектазов, но не влияет на летальность [44]. Схожие результаты показал и метаанализ 2015 г., подтвердивший, что протективная ИВЛ уменьшает частоту ПОЛО, но не влияет на летальность и длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и стационаре [40]. Еще в одном метаанализе 2015 г. показано уменьшение частоты послеоперационной легочной инфекции, ателектазов, острого повреждения легких, а также длительности госпитализации при использовании

протективной ИВЛ в сравнении с традиционными параметрами [50].

**Влияние на клинические исходы компонентов протективной ИВЛ.** Большое внимание в последние годы уделяется определению влияния на клинические исходы отдельных составляющих протективной ИВЛ. Так, сравнение малого (6 мл/кг) и большого (12 мл/кг) ДО в рандомизированном контролируемом исследовании пациентов при длительных абдоминальных операциях не выявило улучшения спирометрических показателей и других легочных функций в первые пять послеоперационных суток [45]. У всех пациентов использовали ПДКВ 5 см вод. ст. и перед экстубацией трахеи выполняли маневр мобилизации альвеол. Группы не различались по частоте легочных осложнений, при этом высокообъемная вентиляция характеризовалась лучшим показателем  $PaO_2/FiO_2$  и меньшим ателектазированием.

Однако в целом ряде других исследований были получены иные результаты, и в настоящее время небольшие ДО считаются основным компонентом протективной ИВЛ [4, 41, 43]. Это подтверждается и в систематическом обзоре и метаанализе, изучавших независимую роль компонентов протективной ИВЛ во время операции [40]. Только малый ДО уменьшал частоту ПОЛО, но при этом не влиял на выживаемость. Выполненный в 2015 г. Кохрановский обзор также показал, что интраоперационная ИВЛ с ДО менее 10 мл/кг сокращает частоту послеоперационной пневмонии и потребность в респираторной поддержке, но не влияет на летальность и длительность госпитализации [18].

Отношение к необходимости применения и к величине ПДКВ при интраоперационной ИВЛ у пациентов с интактными легкими менее однозначно. В проведенном крупном многоцентровом исследовании применение высокого ПДКВ при открытых абдоминальных операциях не привело к уменьшению частоты легочных осложнений в первые пять послеоперационных суток [22]. У всех пациентов использовали ИВЛ с ДО 8 мл/кг. В основной группе применяли ПДКВ 12 см вод. ст. с маневрами мобилизации альвеол, а в контрольной группе – только ПДКВ 2 см вод. ст. Использование высокого ПДКВ сопровождалось увеличением случаев интраоперационной гипотензии и потребности в вазоактивных препаратах. Авторы исследования сделали заключение, что интраоперационная протективная вентиляция в открытой абдоминальной хирургии должна включать небольшой ДО и низкое ПДКВ без маневра мобилизации альвеол [22].

Подобный вывод вытекает из метаанализа 2015 г., показавшего, что пациенты, получавшие малый ДО с высоким или низким ПДКВ, не различались по ПОЛО, летальности и длительности нахождения в отделении интенсивной терапии и стационаре [40].

В то же время опубликованы результаты достаточно многих исследований, поддерживающих использование умеренного или высокого ПДКВ. Так,

полное отсутствие ПДКВ в сочетании с малым ДО у пациентов без ОРДС сопровождалось ухудшением оксигенации крови и податливости легких в сравнении с другими вариантами параметров ИВЛ в отделении интенсивной терапии [20]. При этом ИВЛ с малым ДО ( $\leq 8$  мл/кг) и высоким ПДКВ ( $\geq 10$  см вод. ст.) обеспечивала лучшие показатели оксигенации, а сочетание малого ДО с низким ПДКВ ( $< 10$  см вод. ст.) характеризовалось наименьшей длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии.

В большом ретроспективном исследовании интраоперационная ИВЛ с малым ДО (6–8 мл/кг) и небольшим ПДКВ (в среднем 4 см вод. ст.) ассоциировалась с увеличением 30-дневной летальности и длительности госпитализации в сравнении с ДО 8–10 мл/кг [27]. Авторами исследования сделано предположение, что ИВЛ с малым ДО имеет преимущество только когда сочетается с высоким ПДКВ. Проспективное исследование, проведенное в схожих условиях, показало увеличение медиаторов воспаления и ухудшение оксигенации при использовании малого ДО [39]. Авторы объяснили это ателектотравмой из-за применения низкого ПДКВ (3 см вод. ст.). В крупном обсервационном исследовании у пациентов после больших абдоминальных операций использование ПДКВ более 5 см вод. ст. сопровождалось сокращением частоты респираторных осложнений и длительности госпитализации [12].

По данным еще одного метаанализа 2015 г., использование малого ДО совместно с ПДКВ и маневрами мобилизации альвеол оказывает более выраженный положительный эффект (уменьшение послеоперационной легочной инфекции, ателектазов, ОРДС и длительности госпитализации) в сравнении с только малообъемной ИВЛ (без ПДКВ и маневра мобилизации альвеол) у пациентов с интактными легкими [50].

Авторами Кохрановского обзора, опубликованного в 2014 г., сделано заключение о недостаточном объеме данных для обоснования выводов о влиянии интраоперационного ПДКВ на летальность и ПОЛО [6]. В обзор включено 432 пациента, в то время как для вынесения заключения о влиянии ПДКВ на летальность требуется включить более 21 тыс. пациентов. Вследствие неоднозначности существующих данных многими авторами активно разрабатывается идея индивидуализированного подбора величины интраоперационного ПДКВ [15].

Неопределенность существует и в отношении маневра мобилизации альвеол. В 2015 г. опубликовано два метаанализа, в одном из которых частота ПОЛО не зависела от использования маневра мобилизации альвеол [40]. В другом обзоре авторы рекомендуют рутинное использование маневра мобилизации альвеол с ПДКВ в ходе вмешательства для уменьшения ПОЛО и улучшения исходов лечения [21]. Авторы отечественного обзора литературы также пришли к выводу, что применение маневра мобили-

зации альвеол в совокупности с другими элементами протективной ИВЛ во время общей анестезии у пациентов с высоким риском респираторных осложнений является эффективным и безопасным механизмом, позволяющим предупредить развитие респираторных осложнений [1].

Протективная ИВЛ направлена на улучшение оксигенации крови, что позволяет снизить фракцию вдыхаемого кислорода и уменьшить неблагоприятные эффекты гипероксии. Так, у пациентов при плановых и экстренных абдоминальных вмешательствах поддержание фракции вдыхаемого кислорода 80% во время операции и 2 ч послеоперационного периода сопровождалось увеличением летальности в сравнении с фракцией кислорода 30% [33]. В то же время другие специалисты придерживаются мнения о необходимости высокой фракции кислорода во время операции [15]. Проведенный метаанализ показал, что фракция кислорода 80% уменьшает риск местной хирургической инфекции и не повышает риск образования ателектазов [23]. В целом, к настоящему моменту недостаточно данных хорошо организованных исследований о влиянии высокой фракции кислорода во время плановой анестезии и операции на возникновение ПОЛО осложнений [41].

**Протективная ИВЛ при лапароскопических операциях и ожирении.** Большинство проведенных исследований по протективной интраоперационной ИВЛ относится к пациентам без ожирения и открытым оперативным вмешательствам. Между тем повышенное внутригрудное давление при пневмоперитонеуме и ожирении должно учитываться при выборе параметров ИВЛ. Многими исследователями подчеркивается необходимость изучения эффективности протективной ИВЛ в целом и роли ее отдельных компонентов на профилактику развития ПОЛО в этих условиях [40, 41, 43].

Лапароскопические операции все больше замещают большие открытые абдоминальные вмешательства. Наложение пневмоперитонеума вызывает краниальное смещение диафрагмы, в результате чего уменьшаются легочные объемы, включая функциональную остаточную емкость, уменьшается легочной комплаенс [28, 31]. Пневмоперитонеум вместе с положением Тренделенбурга вдвое уменьшает легочной комплаенс и сопровождается постепенным увеличением разницы парциального давления углекислого газа в артериальной крови и выдыхаемом воздухе, что может свидетельствовать об ателектазировании легочной ткани [10].

Применение ПДКВ препятствует действию пневмоперитонеума, снижая эластичность респираторной системы [11, 16, 31], в то время как при отсутствии пневмоперитонеума установка ПДКВ 7 см вод. ст. не улучшает комплаенс респираторной системы [28]. Выполнение маневра мобилизации альвеол с установкой ПДКВ 5 см вод. ст. при лапароскопических операциях в положении Тренделенбурга обеспечивает снижение эластичности респи-

раторной системы и увеличение оксигенации [11]. Подобные результаты были получены при ПДКВ 10 см вод. ст. [16]. Более того, электроимпедансная томография при плановой лапароскопической холецистэктомии показала равномерную вентиляцию легких в раннем послеоперационном периоде при использовании ПДКВ 10 см вод. ст. в сравнении с отсутствием ПДКВ [24].

Применение протективной ИВЛ (ДО 6 мл/кг, ПДКВ 5 см вод. ст.) при лапароскопических гепатобилиарных операциях позволило сократить количество ПОЛО в сравнении с ИВЛ большими ДО (10 мл/кг) и однократным маневром мобилизации альвеол после прекращения пневмоперитонеума [34]. В то же время использование протективной ИВЛ при непродолжительных операциях, таких как лапароскопическая холецистэктомия, не влияло на показатели газообмена, гемодинамики, маркеры системной воспалительной реакции в сравнении с традиционной вентиляцией легких [5].

В другом исследовании подбирали оптимальный уровень ПДКВ у пожилых пациентов при лапароскопической простатэктомии со средней продолжительностью операции 4 ч [26]. В рандомизированное контролируемое исследование включили 100 пациентов (5 групп по 20 человек), которым проводили ИВЛ с ДО 8 мл/кг и ПДКВ 0, 3, 5, 7 или 10 см вод. ст. Группы не имели различий в показателях гемодинамики, а ПДКВ улучшало оксигенацию крови. Авторы рекомендовали применять ПДКВ 7 см вод. ст., поскольку такая величина обеспечивала значимое увеличение артериальной оксигенации без избыточного пикового давления в дыхательных путях [26].

Интраоперационная ИВЛ у пациентов с избыточной массой тела также имеет свои особенности. Повышение индекса массы тела коррелирует с уменьшением легочных объемов и оксигенации, снижением комплаенса и увеличением сопротивления респираторной системы [2, 14]. Более того, при операциях на кишечнике повышенная масса тела может сопровождаться увеличением раневых и респираторных осложнений [47]. При проведении ИВЛ на фоне ожирения может возникнуть необходимость в применении повышенных значений ПДКВ. Это обусловлено увеличением экспираторного давления закрытия дыхательных путей, составившим в одном из исследований у пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических бариатрических операциях 14 см вод. ст. [46]. При этом есть данные, подтверждающие эффективность

применения соответствующих высоких значений ПДКВ [3].

Согласно результатам небольшого исследования, при лапароскопических бариатрических операциях выполнение маневра мобилизации альвеол после прекращения пневмоперитонеума позволяет улучшить спирографические показатели и снизить риск легочных осложнений [38]. Результаты другой работы, изучавшей пациентов с морбидным ожирением при лапароскопических вмешательствах, свидетельствуют о том, что только сочетание маневра мобилизации альвеол с ПДКВ 10 см вод. ст. позволяет уменьшить объем ателектазированной легочной ткани и улучшить оксигенацию крови, а ПДКВ и маневр мобилизации альвеол по отдельности не обеспечивают такого эффекта [37]. В то же время в исследовании со схожим дизайном добавление маневра мобилизации альвеол к ПДКВ 10 см вод. ст. (ДО 6 мл/кг) не привело к улучшению послеоперационных показателей спирографии и артериальной оксигенации [13]. Тем не менее, по данным метаанализа, оптимальные показатели оксигенации крови и комплаенса респираторной системы достигаются при сочетании ПДКВ с маневром мобилизации альвеол [48].

Таким образом, у пациентов с избыточной массой тела признается необходимость проведения протективной ИВЛ с малыми ДО, маневрами открытия альвеол и повышенным ПДКВ [14]. Вместе с тем оптимальный уровень ПДКВ остается предметом дискуссий, индивидуализированного подбора и дальнейших исследований. В частности, в настоящее время проводится соответствующее большое исследование PROBESSE, в котором сравнивают ПДКВ 4 и 12 см вод. ст. у пациентов с ожирением.

## Заключение

Протективная ИВЛ в периоперационном периоде при абдоминальных операциях у пациентов с интактными легкими позволяет снизить риск развития ПОЛО. Основным компонентом протективной ИВЛ признается использование малого ДО, в то время как применение высокого ПДКВ и маневров мобилизации альвеол при открытых вмешательствах у больных без ожирения остается предметом дискуссий. В лапароскопической хирургии и у пациентов с избыточной массой тела обоснованным подходом представляется сочетание малого ДО с высоким ПДКВ и маневрами мобилизации альвеол.

**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. Заболотских И. Б., Вейлер Р. В., Трембач Н. В. Маневр рекрутмента в условиях общей анестезии при абдоминальных операциях // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 72–80.
2. Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология / под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 216–247.
3. Неймарк М. И., Киселев Р. В., Шмелев В. В. Выбор параметров ИВЛ при эндоскопической резекции желудка у больных с морбидным ожирением // Анест. и реаниматол. – 2017. – № 1. – С. 46–50.
4. Родионова Л. Н., Кузьков В. В., Ильина Я. Ю. и др. Протективная вентиляция и послеоперационные дыхательные осложнения при обширных панкреатодуоденальных вмешательствах // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 31–39.
5. Arora V, Tyagi A, Kumar S. et al. Intraoperative low tidal volume ventilation strategy has no benefits during laparoscopic cholecystectomy // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 57–63.
6. Barbosa F.T., Castro A.A., de Sousa-Rodrigues C.F. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for prevention of mortality and postoperative pulmonary complications // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Issue 6. – CD007922.
7. Bendixen H.H., Hedley-Whyte J., Laver M.B. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis // *N. Engl. J. Med.* – 1963. – Vol. 269. – P. 991–996.
8. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 18. – P. 1301–1308.
9. Canet J, Gallart L., Gomar C. et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113, № 6. – P. 1338–1350.
10. Choi D.-K., Lee I.-G., Hwang J.-H. Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure gradient increases with age in the steep Trendelenburg position with pneumoperitoneum // *Korean J. Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 63, № 3. – P. 209–215.
11. Cinnella G., Grasso S., Spadaro S. et al. Effects of recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics and transpulmonary pressure during laparoscopic surgery // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 118, № 1. – P. 114–122.
12. de Jong M.A., Ladha K.S., Melo M.F. et al. Differential effects of intraoperative positive end-expiratory pressure (PEEP) on respiratory outcome in major abdominal surgery versus craniotomy // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 264, № 2. – P. 362–369.
13. Defresne A.A., Hans G.A., Goffin P.J. et al. Recruitment of lung volume during surgery neither affects the postoperative spirometry nor the risk of hypoxaemia after laparoscopic gastric bypass in morbidly obese patients: a randomized controlled study // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 3. – P. 501–507.
14. Fernandez-Bustamante A., Hashimoto S., Serpa Neto A. et al. Perioperative lung protective ventilation in obese patients // *BMC Anesthesiol.* – 2015. – 15:56. doi: 10.1186/s12871-015-0032-x.
15. Ferrando C., Soro M., Canet J. et al. Rationale and study design for an individualized perioperative open lung ventilatory strategy (iPROVE): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* – 2015. – 16:193. doi: 10.1186/s13063-015-0694-1.
16. Futier E., Constantin J.M., Pelosi P. et al. Intraoperative recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effects in healthy weight and obese patients undergoing laparoscopy // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113, № 6. – P. 1310–1319.
17. Futier E., Constantin J.M., Paugam-Burtz C. et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 5. – P. 428–437.
18. Guay J., Ochroch E.A. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in patients without acute lung injury // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Issue 12. – CD011151.
19. Güldner A., Kiss T., Serpa Neto A. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 123, № 3. – P. 692–713.
1. Zabolotskikh I.B., Veyler R.V., Trembach N.V. Recruitment maneuver under general anesthesia in abdomen surgery. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 72-80. (In Russ.)
2. *Klinicheskie rekomendatsii. Anesteziologiya-reanimatologiya.* [Clinical recommendations. Anesthesiology and intensive care]. Ed. by I.B. Zabolotskikh, E.M. Shifman. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 216-247.
3. Neymark M.I., Kiselev R.V., Shmelev V.V. Selection of APV parameters in endoscopic gastrectomy in those with morbid obesity. *Anast. i Reanimatol.*, 2017, no. 1, pp. 46-50. (In Russ.)
4. Rodionova L.N., Kuzkov V.V., Ilina Ya.Yu. et al. Protective ventilation and post-operative respiratory complications in extensive pancreaticoduodenal surgeries. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 31-39. (In Russ.)
5. Arora V, Tyagi A, Kumar S. et al. Intraoperative low tidal volume ventilation strategy has no benefits during laparoscopic cholecystectomy. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 57-63.
6. Barbosa F.T., Castro A.A., de Sousa-Rodrigues C.F. Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for prevention of mortality and postoperative pulmonary complications. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, issue 6, CD007922.
7. Bendixen H.H., Hedley-Whyte J., Laver M.B. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N. Engl. J. Med.*, 1963, vol. 269, pp. 991-996.
8. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342, no. 18, pp. 1301-1308.
9. Canet J, Gallart L., Gomar C. et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*, 2010, vol. 113, no. 6, pp. 1338-1350.
10. Choi D.-K., Lee I.-G., Hwang J.-H. Arterial to end-tidal carbon dioxide pressure gradient increases with age in the steep Trendelenburg position with pneumoperitoneum. *Korean J. Anesthesiol.*, 2012, vol. 63, no. 3, pp. 209-215.
11. Cinnella G., Grasso S., Spadaro S. et al. Effects of recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics and transpulmonary pressure during laparoscopic surgery. *Anesthesiology*, 2013, vol. 118, no. 1, pp. 114-122.
12. de Jong M.A., Ladha K.S., Melo M.F. et al. Differential effects of intraoperative positive end-expiratory pressure (PEEP) on respiratory outcome in major abdominal surgery versus craniotomy. *Ann. Surg.*, 2016, vol. 264, no. 2, pp. 362-369.
13. Defresne A.A., Hans G.A., Goffin P.J. et al. Recruitment of lung volume during surgery neither affects the postoperative spirometry nor the risk of hypoxaemia after laparoscopic gastric bypass in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Br. J. Anaesth.*, 2014, vol. 113, no. 3, pp. 501-507.
14. Fernandez-Bustamante A., Hashimoto S., Serpa Neto A. et al. Perioperative lung protective ventilation in obese patients. *BMC Anesthesiol.*, 2015, 15:56. doi: 10.1186/s12871-015-0032-x.
15. Ferrando C., Soro M., Canet J. et al. Rationale and study design for an individualized perioperative open lung ventilatory strategy (iPROVE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015, 16:193. doi: 10.1186/s13063-015-0694-1.
16. Futier E., Constantin J.M., Pelosi P. et al. Intraoperative recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effects in healthy weight and obese patients undergoing laparoscopy. *Anesthesiology*, 2010, vol. 113, no. 6, pp. 1310-1319.
17. Futier E., Constantin J.M., Paugam-Burtz C. et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 5, pp. 428-437.
18. Guay J., Ochroch E.A. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in patients without acute lung injury. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, issue 12, CD011151.
19. Güldner A., Kiss T., Serpa Neto A. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*, 2015, vol. 123, no. 3, pp. 692-713.

20. Guo L., Wang W., Zhao N. et al. Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 226.
21. Hartland B.L., Newell T.J., Damico N. Alveolar recruitment maneuvers under general anesthesia: a systematic review of the literature // *Respir. Care.* – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 609–620.
22. Hemmes S.N., Gama de Abreu M., Pelosi P., Schultz M.J. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, № 9942. – P. 495–503.
23. Hovaguimian F., Lysakowski C., Elia N., Tramer M. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 119, № 2. – P. 303–316.
24. Karsten J., Heinze H., Meier T. Impact of PEEP during laparoscopic surgery on early postoperative ventilation distribution visualized by electrical impedance tomography // *Minerva Anestesiol.* – 2014. – Vol. 80, № 2. – P. 158–166.
25. Ladha K., Vidal Melo M. F., McLean D. J. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study // *BMJ.* – 2015. – 351:h3646. doi: 10.1136/bmj.h3646.
26. Lee H. J., Kim K. S., Jeong J. S. et al. Optimal positive end-expiratory pressure during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy // *Korean J. Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 65, № 3. – P. 244–250.
27. Levin M. A., McCormick P. J., Lin H. M. et al. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 1. – P. 97–108.
28. Loring S.H., Behazin N., Novero A. et al. Respiratory mechanical effects of surgical pneumoperitoneum in humans // *J. Appl. Physiol.* – 2014. – Vol. 117, № 9. – P. 1074–1079.
29. Lundquist H., Hedenstierna G., Strandberg A. et al. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia // *Acta Radiol.* – 1995. – Vol. 36, № 6. – P. 626–632.
30. Magnusson L., Spahn D. R. New concepts of atelectasis during general anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91, № 1. – P. 61–72.
31. Maracajá-Neto L. F., Verçosa N., Roncally A. C. et al. Beneficial effects of high positive end-expiratory pressure in lung respiratory mechanics during laparoscopic surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 210–217.
32. Mazo V., Sabaté S., Canet J. et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 121, № 2. – P. 219–231.
33. Meyhoff C., Jorgensen L., Wetterslev J. et al. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 115, № 4. – P. 849–854.
34. Park S. J., Kim B. G., Oh A. H. et al. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 10. – P. 4598–4606.
35. Patel J. M., Baker R., Yeung J., Small C. Intra-operative adherence to lung-protective ventilation: a prospective observational study // *Perioper. Med.* – 2016. – Vol. 5. – P. 8.
36. Reber A., Engberg G., Sporre B., et al. Volumetric analysis of aeration in the lungs during general anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* – 1996. – Vol. 76, № 6. – P. 760–766.
37. Reinius H., Jonsson L., Gustafsson S. et al. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111, № 5. – P. 979–987.
38. Remístico P.P.J., Araújo S., Figueiredo L. C. et al. Impact of alveolar recruitment maneuver in the postoperative period of videolaparoscopic bariatric surgery // *Rev. Bras. Anestesiol.* – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 163–176.
39. Sato H., Kyota N., Yasuko B. et al. Low tidal volume ventilation with low PEEP during surgery may induce lung inflammation // *BMC Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 16. – P. 47.
40. Serpa Neto A., Hemmes S., Barbas C. et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 123, № 1. – P. 66–78.
20. Guo L., Wang W., Zhao N. et al. Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Crit. Care.* 2016, vol. 20, no. 1, pp. 226.
21. Hartland B.L., Newell T.J., Damico N. Alveolar recruitment maneuvers under general anesthesia: a systematic review of the literature. *Respir. Care.* 2015, vol. 60, no. 4, pp. 609-620.
22. Hemmes S.N., Gama de Abreu M., Pelosi P., Schultz M.J. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2014, vol. 384, no. 9942, pp. 495-503.
23. Hovaguimian F., Lysakowski C., Elia N., Tramer M. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2013, vol. 119, no. 2, pp. 303-316.
24. Karsten J., Heinze H., Meier T. Impact of PEEP during laparoscopic surgery on early postoperative ventilation distribution visualized by electrical impedance tomography. *Minerva Anestesiol.* 2014, vol. 80, no. 2, pp. 158-166.
25. Ladha K., Vidal Melo M.F., McLean D.J. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ.* 2015, 351:h3646. doi: 10.1136/bmj.h3646.
26. Lee H.J., Kim K.S., Jeong J.S. et al. Optimal positive end-expiratory pressure during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Korean J. Anesthesiol.* 2013, vol. 65, no. 3, pp. 244-250.
27. Levin M.A., McCormick P.J., Lin H.M. et al. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality. *Br. J. Anaesth.* 2014, vol. 113, no. 1, pp. 97-108.
28. Loring S.H., Behazin N., Novero A. et al. Respiratory mechanical effects of surgical pneumoperitoneum in humans. *J. Appl. Physiol.* 2014, vol. 117, no. 9, pp. 1074-1079.
29. Lundquist H., Hedenstierna G., Strandberg A. et al. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol.* 1995, vol. 36, no. 6, pp. 626-632.
30. Magnusson L., Spahn D.R. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2003, vol. 91, no. 1, pp. 61-72.
31. Maracajá-Neto L.F., Verçosa N., Roncally A.C. et al. Beneficial effects of high positive end-expiratory pressure in lung respiratory mechanics during laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009, vol. 53, no. 2, pp. 210-217.
32. Mazo V., Sabaté S., Canet J. et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology.* 2014, vol. 121, no. 2, pp. 219-231.
33. Meyhoff C., Jorgensen L., Wetterslev J. et al. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth. Analg.* 2012, vol. 115, no. 4, pp. 849-854.
34. Park S.J., Kim B.G., Oh A.H. et al. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial. *Surg. Endosc.* 2016, vol. 30, no. 10, pp. 4598-4606.
35. Patel J.M., Baker R., Yeung J., Small C. Intra-operative adherence to lung-protective ventilation: a prospective observational study. *Perioper. Med.* 2016, vol. 5, pp. 8.
36. Reber A., Engberg G., Sporre B., et al. Volumetric analysis of aeration in the lungs during general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1996, vol. 76, no. 6, pp. 760-766.
37. Reinius H., Jonsson L., Gustafsson S. et al. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology.* 2009, vol. 111, no. 5, pp. 979-987.
38. Remístico P.P.J., Araújo S., Figueiredo L.C. et al. Impact of alveolar recruitment maneuver in the postoperative period of videolaparoscopic bariatric surgery. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2011, vol. 61, no. 2, pp. 163-176.
39. Sato H., Kyota N., Yasuko B. et al. Low tidal volume ventilation with low PEEP during surgery may induce lung inflammation. *BMC Anesthesiol.* 2016, vol. 16, pp. 47.
40. Serpa Neto A., Hemmes S., Barbas C. et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology.* 2015, vol. 123, no. 1, pp. 66-78.

41. Serpa Neto A., Schultz M. J., Slutsky A. S. Current concepts of protective ventilation during general anaesthesia // *Swiss Med. Wkly.* – 2015. – 145:w14211. doi: 10.4414/smw.2015.14211.
42. Severgnini P., Selmo G., Lanza C. et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 118, № 6. – P. 1307–1321.
43. Silva P. L., Negrini D., Rocco P. R. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in healthy lungs // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 301–313.
44. Sutherasan Y., Vargas M., Pelosi P. Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 211.
45. Treschan T. A., Kaisers W., Schaefer M. S. et al. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 263–271.
46. Tusman G., Groisman I., Fiolo F. E. et al. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 118, № 1. – P. 137–144.
47. Wakefield H., Vaughan-Sarrazin M., Cullen J. J. Influence of obesity on complications and costs after intestinal surgery // *Am. J. Surg.* – 2012. – Vol. 204, № 4. – P. 434–440.
48. Wang C., Zhao N., Wang W. et al. Intraoperative mechanical ventilation strategies for obese patients: a systematic review and network meta-analysis // *Obes. Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 508–517.
49. Weingarten T. N., Whalen F. X., Warner D. O. et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2010 – Vol. 104, № 1. – P. 16–22.
50. Yang D., Grant M. C., Stone A. et al. A meta-analysis of intraoperative ventilation strategies to prevent pulmonary complications: is low tidal volume alone sufficient to protect healthy lungs? // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 263, № 5. – P. 881–887.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51.

**Борисов Дмитрий Борисович**

доктор медицинских наук,  
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: bor\_d@mail.ru

**Киров Михаил Юрьевич**

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

**Истомин Вячеслав Александрович**

ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр  
им. Н. А. Семашко Федерального медико-биологического  
агентства»,  
врач анестезиолог-реаниматолог, отделение  
анестезиологии и реанимации.  
163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 115.  
E-mail: istomin.slavik@yandex.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

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

**Dmitry B. Borisov**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
E-mail: bor\_d@mail.ru

**Mikhail Yu. Kirov**

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

**Vyacheslav A. Istomin**

N.A. Semashko Northern Medical Clinical  
Center of Federal Medical Biological Agency,  
Anesthesiologist and Emergency Physician,  
Anesthesiology and Intensive Care Department.  
115, Troitsky Ave.,  
Arkhangelsk, 163000  
E-mail: istomin.slavik@yandex.ru

## ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ИНТЕРВАЛ QT, В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Д. ИСМАГИЛОВ, Е. В. ШИХ, Ж. М. СИЗОВА, М. А. ВЫЖИГИНА

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ», Москва, Россия

Увеличение интервала QT является предиктором фатальных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. Влияние лекарственных средств (ЛС) – одна из основных причин развития синдрома удлинённого QT. В клинической практике ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT комбинируют. Опасность такой комбинации может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС между собой на уровне метаболизма.

**Материал и методы.** Для выявления случаев удлинённого интервала QT, обусловленного приемом ЛС, проведен анализ 935 амбулаторных медицинских карт больных, наблюдавшихся в городской поликлинике. Категоризацию клинической значимости взаимодействий ЛС проводили с использованием сайта drugs.com.

**Результаты.** Фармакотерапия больных ишемической болезнью сердца в условиях городской поликлиники проводится без учета прогнозируемых взаимодействий ЛС, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома P450. Назначение клинически значимой потенциально опасной комбинации ЛС амиодарон + торасемид составляет 13,3% от общего количества комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT. Вероятным механизмом взаимодействия амиодарона и торасемида, влияющих на продолжительность интервала QT на уровне метаболизма, является конкуренция субстратов на уровне CYP 2C8 и ингибирование амиодароном CYP 2C9.

**Вывод.** Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС и замена в таких комбинациях ЛС другими позволит повысить безопасность комбинированной фармакотерапии при применении ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT.

**Ключевые слова:** безопасность, интервал QT, желудочковые нарушения сердечного ритма, внезапная смерть, взаимодействие лекарственных средств, цитохром P450

**Для цитирования:** Исмагилов А. Д., Ших Е. В., Сизова Ж. М., Выжигина М. А. Пути повышения безопасности комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на интервал QT, в амбулаторно-поликлинической практике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 59-65. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-59-65

## THE WAYS TO ENHANCE SAFETY OF COMBINATIONS OF DRUGS PROLONGING QT INTERVAL IN THE OUT-PATIENT AND POLYCLINIC PRACTICE

A. D. ISMAGILOV, E. V. SHIKH, ZH. M. SIZOVA, M. A. VYZHIGINA

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Prolongation of QT interval is a predictor of fatal disorders of cardiac rhythm and sudden death. Side effects of medications is one of the main causes of prolonged QT interval. In the clinical practice, drugs with potential and conventional risks of QT interval prolongation are combined. Threats of such a combination can be amplified if there is a potential of the drugs' interaction on the metabolic level.

**Materials and methods.** In order to detect cases of drug-induced QT interval prolongation, 935 medical files of patients registered at the municipal polyclinic were analyzed. The website of drugs.com was used to categorize clinical significance of interaction between drugs.

**Results.** In a municipal polyclinic, pharmacotherapy of those with coronary disease is administered without consideration of predicted drug interaction, related to changes in the activity of isoenzymes of cytochrome P450. The prescription of clinically significant potentially dangerous combination of amiodarone + torasemide makes 13.3% out of a total number of drug combinations, causing prolongation of QT interval. The potential mechanism of interaction between amiodarone and torasemide, providing impact on QT interval prolongation on the metabolic level is a competition of substrates on the level of CYP 2C8 and the result of CYP 2C9 inhibiting by amiodarone.

**Conclusion:** The potential to predict the prolongation of QT interval resulting from drug interaction and replacement of drugs in such combinations with some other will allow enhancing the safety of combined pharmacotherapy with drugs with potential and conventional risks of QT interval prolongation.

**Key words:** safety, QT interval, ventricular cardiac rhythm disorders, sudden death, drug interaction, cytochrome P450

**For citations:** Ismagilov A. D., Shikh E. V., Sizova ZH. M., Vyzhigina M. A. The ways to enhance safety of combinations of drugs prolonging QT interval in the out-patient and polyclinic practice. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 59-65. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-59-65

В последние годы в клинической кардиологии пристальное внимание уделяется проблеме удлинения интервала QT как фактора риска появления угрожающих жизни нарушений сердечного ритма – полиморфных желудочковых тахикардий. В основе синдрома удлинения интервала QT (СУИ QT)

лежит асинхронность реполяризации различных участков миокарда желудочков, электрокардиографическим признаком асинхронности миокарда является удлинение интервала QT, а также степень его дисперсии. Клиническими проявлениями СУИ QT являются склонность к синкопальным состояниям

аритмического генеза и повышенный риск развития фатальных сердечных аритмий, главным образом желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes).

Риск внезапной смерти при врожденном СУИ QT в отсутствие адекватного лечения достигает 85%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и более половины – в первое десятилетие жизни [16]. В повседневной клинической практике чаще встречается приобретенный вариант СУИ QT, связанный, как правило, с приемом лекарственных средств (ЛС). Перечень таких ЛС постоянно обновляется на сайте организации AZCERT (<http://crediblemeds.org>) [10].

Желудочковые нарушения сердечного ритма могут быть связаны с приемом как кардиологических ЛС (антиаритмиков), так и ЛС других групп (антигистаминные ЛС, антидепрессанты, нейролептики, антипсихотические ЛС, бета-адреноблокаторы, противомаларийные ЛС, ингибиторы обратного захвата серотонина, некоторые вазодилататоры, антимикробные ЛС) [12–14]. В связи с тяжелыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в 1998 г. в США был снят с регистрации антигистаминный препарат Terfenadin (Teldane), в 1999 г. – Astemizol, после того как появились первые указания на тяжелые нарушения ритма и остановку сердца. Данные НЛР наблюдались в основном у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и/или при одновременном приеме ингибиторов энзимов [15]. Нейролептик Sertindol был изъят с немецкого рынка из-за риска развития тяжелых нежелательных кардиоваскулярных проявлений (дозозависимое удлинение QT, внезапная сердечная смерть), в апреле 2000 г. Janssen изъяс с рынка прокинетики Cisaprid после регистрации Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration USFDA) более 340 сообщений о нарушениях сердечного ритма, из которых 80 случаев оказались фатальными.

Положение усугубляется сложным коморбидным фоном больных с хроническими заболеваниями, которые длительно наблюдаются амбулаторно, годами получают комбинированную лекарственную терапию, что обусловлено наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии [3, 5]. При комбинированной терапии возможно взаимодействие ЛС. Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой. Имеются данные, что от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными. Опасность такой комбинации может быть усилена при наличии взаимодействия ЛС на уровне метаболизма. Основные механизмы взаимодействий ЛС связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики [11]. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при взаимодействии

ЛС на уровне метаболизма с участием цитохрома P-450 [2, 4, 7–9].

Комбинации ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT между собой, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P-450, требуют от врача особой осторожности.

В связи с этим актуальным является выявление наиболее часто применяемых в амбулаторно-поликлинической практике ЛС, оказывающих влияние на длительность интервала QT, комбинаций ЛС между собой с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, влияние этих ЛС на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P-450.

Цель: повышение безопасности комбинированной фармакотерапии при использовании ЛС, оказывающих влияние на интервал QT.

### Материалы и методы

С целью выявления случаев удлиненного интервала QT, обусловленного приемом ЛС, проанализировано 935 медицинских карт больных, наблюдавшихся в поликлинических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы: 620 мужчин и 315 женщин в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст –  $59,2 \pm 8,3$  года.

Результаты анализа показали, что из 935 больных удлиненный интервал QT наблюдался у 86 (9,2%) пациентов (54 мужчины и 32 женщины, средний возраст –  $57,0 \pm 7,2$  года), из которых впоследствии была отобрана группа из 34 (3,6%) больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с подозрением на удлинение интервала QT вследствие проводимой фармакотерапии.

Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Все больные ИБС имели стенокардию напряжения различной степени тяжести: стенокардия I ФК диагностирована у 12 (13,9%) больных, II ФК – у 67 (77,9%), III ФК – у 7 (8,1%) пациентов. Девять (10,4%) больных ИБС имели артериальную гипертензию (АГ) I степени, 36 (41,9%) больных – АГ II степени, 41 (47,7%) больной – АГ III степени. Течение ИБС у 53 больных осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН): ХСН I ФК – у 15 (17,4%), ХСН II ФК – у 38 (44,2%) пациентов. Инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения имели в анамнезе 12 и 2% больных соответственно; нарушения ритма сердца были зарегистрированы приблизительно у трети пациентов рабочей выборки.

Продолжительность интервала QT колебалась от 355 до 506 мс, скорректированного интервала QT [QT(c)] – от 461 до 656 мс.

По данным анализа амбулаторных медицинских карт больных ИБС были собраны следующие сведения:

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование**

**Table 1. Clinical characteristics of those with coronary disease, included into the study**

Показатели		Количество больных, абс. (%) (n = 86)
Средний возраст, годы		57,0 ± 7,2 года
Муж./жен., абс. (%)		54 (62,8)/32 (37,2)
Стенокардия напряжения	I ФК	12 (13,9)
	II ФК	67 (77,9)
	III ФК	7 (8,1)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	I степень	9 (10,4)
	II степень	36 (41,9)
	III степень	41 (47,7)
ХСН, абс. (%)	I ФК	15 (17,4)
	II ФК	38 (44,2)
	III ФК	0 (0%)
Инфаркт миокарда в анамнезе		10 (11,6)
ОНМК в анамнезе		2 (2,3)
Нарушение ритма сердца	Желудочковая экстрасистолия	15 (17,4)
	Постоянная форма фибрилляции предсердий	11 (12,8)
	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	16 (18,6)
Хирургические методы лечения	ЭКС	8 (9,3)
	Стентирование коронарных артерий	2 (2,3)
	АКШ	2 (2,3%)
Продолжительность интервала QT, мс	min	355
	max	506
Продолжительность скорректированного интервала QT [QT(c)], мс	min	461
	max	656

- 1) клинико-фармакологический анамнез (жалобы пациента, анамнез заболеваний, фармакологический анамнез);
- 2) основное заболевание и сопутствующая (коморбидная) патология;
- 3) принимаемые ЛС, включая их общее число;
- 4) ЛС и комбинации ЛС, оказывающие влияние на интервал QT;
- 5) ЛС и комбинации ЛС, оказывающие влияние на интервал QT на уровне метаболизма цитохрома P-450 (CYP);
- 6) результаты ЭКГ (ЧСС, продолжительность интервала PQ, QT и скорректированного интервала QT [QT(c)]);
- 7) результаты холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ;
- 8) биохимические показатели крови, включая показатели электролитного обмена, уровня глюкозы крови и гормонов щитовидной железы.

Категоризацию клинической значимости взаимодействий ЛС проводили с использованием сайта drugs.com: оценивали возможную клиническую значимость взаимодействия ЛС между собой на уровне их метаболизма, а также возможные нежелательные явления при одновременном приеме. С помощью

сайта crediblemeds.org анализировали данные о ЛС, которые удлиняют интервал QT.

Для подсчета статистических критериев использовали компьютерную программу Primer of Biostatistics, версия 4.03.

### Результаты исследования и обсуждение

**Количество единиц одновременного назначения лекарственных средств больным ИБС в расчете на одного пациента.** Анализ количества одновременно принимаемых ЛС у больных ИБС показал, что 51% пациентов принимают 5 наименований ЛС и более: 5 ЛС – 16 (18,5%) больных, 6 ЛС – 8 (9,3%); 7 ЛС – 10 (11,6%); 8 ЛС – 4 (4,6%); 9 ЛС – 2 (2,3%); 10 ЛС – 2 (2,3%); 12 ЛС – 2 (2,3%) больных (табл. 2).

**Таблица 2. Количество назначений единиц лекарственных средств по данным анализа записей в амбулаторных медицинских картах больных ишемической болезнью сердца (в расчете на одного больного)**

**Table 2. Number of prescribed units of drugs as per data of analysis of records in medical files of those with coronary disease (calculated as per 1 patient)**

Показатели	Количество одновременно назначаемых лекарственных средств									
	менее 5	5	6	7	8	9	10	11	12	
Пациенты с удлинённым интервалом QT (n = 86)										
n	42	16	8	10	4	2	2	0	2	
% <sup>1</sup>	48,8	18,5	9,3	11,6	4,6	2,3	2,3	0	2,3	
% <sup>2</sup>	4,5	1,7	0,8	1,07	0,4	0,2	0,2	0	0,2	
Все пациенты (n = 935)										
n	347	235	159	91	34	18	21	15	15	
% <sup>2</sup>	37,1	25,1	17	9,7	3,6	1,9	2,24	1,6	1,6	

*Примечание:* n – количество пациентов; %<sup>1</sup> от количества пациентов с удлинённым интервалом QT; %<sup>2</sup> от общего количества пациентов

Результаты анализа лекарственной терапии по данным записей в амбулаторных медицинских картах показали, что 63% больных ИБС принимали более 5 ЛС одновременно, что может свидетельствовать о лекарственной полипрагмазии. Среднее количество единиц назначений ЛС во всей группе пациентов составило 5,2 ± 2,4 ЛС, среди пациентов с полипрагмазией – 6,4 ± 2,4 ЛС. Среднее количество единиц назначений ЛС в группе пациентов с удлинённым интервалом QT составило 5,1 ± 2,2 ЛС, среди пациентов с полипрагмазией – 6,6 ± 2,8 ЛС. Ни один из пациентов, принимавших 5 ЛС и более, не был проконсультирован врачом – клиническим фармакологом.

**Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, и их комбинации, наиболее часто назначаемые больным ИБС в амбулаторно-поликлинической практике.** У 86 (9,20%) больных ИБС

при проведении ЭКГ в покое был выявлен удлиненный интервал QT, при этом 34 (3,64%) из них получали ЛС, которые могут удлинять интервал QT (<https://crediblemeds.org>). Более детальный анализ лекарственной терапии амбулаторных больных стабильной ИБС позволил выявить 188 лекарственных комбинаций, в которых использовались ЛС, удлиняющие интервал QT (рис.).



**Рис.** Характеристика пациентов по длительности интервала QT

**Fig.** Characteristics of patients as per length of QT interval

К ЛС, которые оказывают влияние на интервал QT, согласно данным Аризонского Центра образования и исследования терапевтических средств (<https://crediblemeds.org/>), относят: амиодарон, соталол, ивабрадин, торасемид, фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид.

Среди ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии наиболее часто применяли амиодарон и соталол: 7 и 5 назначений соответственно. Амиодарон наиболее часто использовали в комбинации с торасемидом – 7 (3,7%) назначений, бисопрололом – 4 (2,1%), метопрололом – 3 (1,6%) и по 2 (1,06%) назначения с варфарином, аторвастатином, розувастатином, периндоприлом, эналаприлом, амлодипином, аспирином, метформинном.

Соталол наиболее часто использовали в комбинации с гидрохлортиазидом – 5 (2,6%) назначений, по 2 (1,06%) назначения с аспирином, омега-3 жирными кислотами, эналаприлом, мексикором.

Назначения ЛС, относящихся к категории препаратов с вероятным риском развития пируэтной тахикардии, у обследованных пациентов не зафиксированы.

ЛС, применение которых связано с условным риском развития пируэтной тахикардии, были назначены 34 пациентам. Частота их применения следующая: торасемид – 9 (26,4%) назначений, гидрохлортиазид – 12 (35,2%), индапамид – 9 (26,4%), ивабрадин – 2 (5,8%), фуросемид – 2 (5,8%).

Среди комбинаций ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии выявлены комбинации с другими ЛС, удлиняющими интервал QT: торасемид и амиодарон (7 назначений – 3,7%), торасемид и ивабрадин (2 назначения – 0,98%), гидрохлортиазид и соталол (5 назначений – 2,6%), гидрохлортиазид и индапамид (1 назначение – 0,98%).

**Категоризация выявленных комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT в результате взаимодействия на уровне метаболизма.** При анализе лекарственных назначений было выявлено 34 случая назначения комбинаций ЛС, способных влиять на длительность интервала QT. Часть комбинаций ЛС категоризированы по сайту Drugs.com Medication Guide. Результатом взаимодействия ЛС между собой, каждое из которых способствует удлинению интервала QT на уровне метаболизма ЛС, является повышение риска развития НЛР, обусловленных возникновением и увеличением выраженности эффекта удлинения интервала QT.

Согласно данным сайта, к взаимодействиям категории MINOR (малозначимые) относятся комбинации с минимальным клиническим значением: ЛС, характеризующиеся минимальным риском развития НЛР или неэффективностью лечения: комбинация торасемид + клопидогрел, которая назначена пациентам в нашей выборке в 4 случаях, что составило 11,8% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT.

К категории MODERATE (значимые) относятся потенциальные межлекарственные взаимодействия средней степени значимости. Такие комбинации часто требуют более тщательного клинического, лабораторного и инструментального контроля над эффективностью и безопасностью лечения: комбинации индапамид + бисопролол; амиодарон + бисопролол; амиодарон + аторвастатин; амиодарон + розувастатин; торасемид + омега-3 жирными кислотами; ивабрадин + бисопролол, которые были назначены пациентам в 16 случаях, что в сумме составило около 47% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT.

К категории MAJOR (потенциально опасные) относятся межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента. Именно поэтому в большинстве случаев следует избегать назначения подобных комбинаций ЛС или применять данные сочетания ЛС в минимальных дозах. К потенциально опасным сочетаниям относятся комбинации амиодарон + торасемид; амиодарон + варфарин, которые были назначены 9 раз, что в сумме составило 26,5% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT.

**Оценка клинко-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасными комбинациями лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT.** Клинико-гемодинамические параметры проанализированы только у 18 больных ИБС из 30, получавших потенциально опасную комбинацию ЛС (амиодарон + торасемид), у которых в медицинской документации имелись результаты динамических исследований ЭКГ в покое и ХМ ЭКГ. Выявлено, что исходно до начала приема амиодарона и торасемида основные параметры ЭКГ были в пределах нормальных значений:

QT – 356,6 ± 29,5 мс, QTс – 381,0 ± 41,3 мс, DQT – 44,7 ± 8,7 мс (табл. 3).

**Таблица 3. Динамика длительности интервала QT у больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным ЭКГ)**

Table 3. Changes in QT interval length in coronary disease patients receiving potentially dangerous combinations of drugs, providing impact on QT interval prolongation (as per ECG data)

Параметры интервала QT	Исход (n = 29)	Амиодарон (n = 22)	Торасемид (n = 15)	Амиодарон + торасемид (n = 18)
QT, мс	356,6 ± 29,5	398,6 ± 28,7	0,380 ± 27,5	478,0 ± 31,9**
QTс, мс	381,0 ± 41,3	409,0 ± 31,6*	385,0 ± 31,7	482,0 ± 36,7*
DQT, мс	44,7 ± 8,7	60,4 ± 13,7*	43,9 ± 8,6	68,1 ± 16,9**

Примечание: \* – в сравнении с исходом при p < 0,05; \*\* – в сравнении с исходом при p < 0,001

Показатели продолжительности интервалов ЭКГ в покое на фоне приема торасемида были сравнимо одинаковыми с исходными показателями: QT – 0,380 ± 27,5 мс (p > 0,05), QTс – 385,0 ± 31,7 мс (p > 0,05), DQT – 43,9 ± 8,6 мс (p > 0,05). Амиодарон приводил к недостоверному удлинению интервалов QT до 398,6 ± 28,7 мс (p > 0,05) по сравнению с исходными данными, достоверному удлинению QTс до 409,0 ± 31,6 мс (p < 0,05), DQT до 60,4 ± 13,7 мс (p < 0,001). Отмечено повышение частоты сверхнормативных значений интервала QT и QTс. Анализ ЭКГ в динамике показал, что у больных ИБС на фоне приема комбинации амиодарона и торасемида отмечалось достоверное увеличение продолжительности QTс – 478,0 ± 31,9 мс (p < 0,05), QTс – 482,0 ± 36,7 мс (p < 0,05), DQT – 68,1 ± 16,9 мс (p < 0,001).

В результате анализа ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение потенциально опасной комбинацией ЛС амиодарон и торасемид, в среднем отмечались достоверное увеличение длительности интервала QT, QTс и дисперсия QT, однако показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения QT.

Анализ основных показателей ХМ ЭКГ в динамике показал, что на фоне приема комбинации амиодарона и торасемида отмечалось достоверное увеличение продолжительности QT – 456,0 ± 37,1 мс (p < 0,05), QTс – 461,2 ± 31,6 мс (p < 0,05), DQT – 67,3 ± 18,9 мс (p < 0,001) (табл. 4).

Отмечена высокая корреляция при сравнении двух методов измерения – ЭКГ в покое и ХМ ЭКГ, особенно в отведении V5 (r = 0,868–0,968). Продолжительность интервала QT в отведении V1 при ХМ ЭКГ была меньше на 2–16 мс, чем на стандартной ЭКГ, а в отведении V5 превышала данные стандартной ЭКГ на 6–17 мс.

Анализ динамики ЖНР сердца показал, что на фоне приема амиодарона и комбинации амиодаро-

**Таблица 4. Динамика длительности интервала QT больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным холтеровского мониторинга ЭКГ)**

Table 4. Changes in QT interval length in coronary disease patients receiving potentially dangerous combinations of drugs, providing impact on QT interval prolongation (as per data of Holter monitoring of ECG)

Параметры интервала QT	Исход (n = 29)	Амиодарон (n = 22)	Торасемид (n = 15)	Амиодарон + торасемид (n = 18)
QT, мс	379,8 ± 28,6	416,1 ± 35,7*	390,5 ± 26,1	456,0 ± 37,1*
QTс, мс	384,0 ± 33,5	422,3 ± 31,7*	418,2 ± 24,5	461,2 ± 31,6*
DQT, мс	41,9 ± 8,2	61,2 ± 13,6**	43,2 ± 7,9	67,3 ± 18,9**

Примечание: \* – в сравнении с исходом при p < 0,05; \*\* – в сравнении с исходом при p < 0,001

на и торасемида отмечалось достоверное снижение общего количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) (Δ% -57,7 и Δ% -57,7 соответственно), частоты изолированных ЖЭ (ИЖЭ) (Δ% -57,6 и Δ% -54,2 соответственно), парных ЖЭ (ПЖЭ) (Δ% -54,2 и Δ% -31,5 соответственно), эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) (Δ% -45,6 и Δ% -32,5 соответственно) и эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) (Δ% -74,9 и Δ% -26,6 соответственно), однако на фоне добавления к терапии торасемида эта динамика была менее выраженной (табл. 5).

По данным ХМ ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение амиодароном до присоединения торасемида, отмечались более высокие значения микровольтной альтернации зубца Т (МАТ) по сравнению с исходными показателями: 60 ± 12 и 51 ± 14 мкВ соответственно (p > 0,05).

В клинической медицине в последнее время важное значение отводится роли микровольтной альтернации зубца Т в прогнозировании риска кардиальной смерти. Результаты ряда ретроспективных и проспективных клинических исследований показали, что по данным ХМ ЭКГ значение отрезной точки МАТ выше 65 мкВ ассоциируется с риском высокой смертности во взрослой популяции. Значения МАТ у больных с кардиоваскулярной патологией и остановкой сердца составили 72 ± 20 мкВ против 52 ± 15 мкВ у больных без жизнеугрожающих состояний. Выявление МАТ при холтеровском мониторинге выше 65 мкВ у взрослых рекомендовано отражать в заключении как проявление признаков электрической нестабильности миокарда [1].

Известно, что амиодарон является препаратом выбора для лечения желудочковых нарушений сердечного ритма, пароксизмальных форм ФП, однако длительное применение препарата требует динамического ЭКГ-мониторинга длительности интервала QT, что, как показали результаты данного исследования, не всегда выполняется в амбулаторно-поликлинических условиях.

**Таблица 5.** Динамика среднесуточной ЧСС и эктопической активности у больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным ХМ ЭКГ)

**Table 5.** Changes in the average daily cardiac rhythm and ectopic activity in coronary disease patients receiving potentially dangerous combinations of drugs, providing impact on QT interval prolongation (as per data of Holter monitoring of ECG)

Показатели	Исход (n = 29)	Амиодарон (n = 22)		Амиодарон + торасемид (n = 18)	
	M ± SD	M ± SD	Δ %	M ± SD	Δ %
Ср. ЧСС/сут, уд. в 1 мин	77,6 ± 7,1	64,3 ± 8,5	- 17,3	67,4 ± 5,9	-13,1
Lg ЖЭ (общее количество)	2,318 ± 0,500	0,98 ± 0,70** p < 0,01	- 57,7	1,006 ± 0,500** p < 0,01	- 57,7
Lg ИЖЭ	2,398 ± 0,600	1,016 ± 0,400** p < 0,01	- 57,6	1,096 ± 0,900** p < 0,01	-54,2
Lg ПЖЭ	1,021 ± 0,400	0,468 ± 0,300** p < 0,01	-54,2	0,699 ± 0,200	-31,5
Lg эпизодов ЖТ	0,489 ± 0,400	0,266 ± 0,500** p < 0,01	-45,6	0,330 ± 0,600* p < 0,05	-32,5
Lg эпизодов ФП	0,601 ± 0,500	0,151 ± 0,500** p < 0,01	-74,9	0,441 ± 0,400* p < 0,05	-26,6

*Примечание:* Lg – десятичный логарифм; p – достоверность различий между группами; \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01

Уменьшение динамики снижения частоты ПЖЭ в группе больных ИБС, получавших комбинацию ЛС амиодарон + торасемид, эпизодов ЖТ и эпизодов ФП на фоне увеличения МАТ зубца Т на фоне долгосрочной терапии амиодароном и торасемидом может свидетельствовать о проявлении признаков электрической нестабильности миокарда. Своевременная диагностика удлинения QT и его дисперсии, в том числе при ХМ ЭКГ, позволяет выделить группу больных ИБС с повышенным риском развития желудочковых аритмий, синкопальных состояний и внезапной смерти [6].

### Заключение

Таким образом, фармакотерапия больных ИБС в условиях городской поликлиники проводится без учета прогнозируемых взаимодействий ЛС, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома Р450. Назначение клинически значимой потенциально опасной комбинации ЛС амиодарон + торасемид составляет 13,3% от общего ко-

личества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT.

Механизмом взаимодействия ЛС, влияющих на продолжительность интервала QT на уровне метаболизма, является, вероятнее всего, конкуренцией субстратов на уровне CYP2C8 и результатом ингибирования амиодароном CYP2C9.

Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия на уровне метаболизма при назначении комбинированной терапии с использованием ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала, своевременная оценка продолжительности скорректированного интервала QT с первых дней назначаемой медикаментозной терапии, активное выявление индивидуального и семейного анамнеза синкопальных состояний и изначально удлиненного интервала QT, учет наличия у пациента предикторов увеличения длительности QT позволят повысить безопасность фармакотерапии при применении лекарственных препаратов с вероятным и условным риском удлинения интервала.

**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. Ватутин Н. Т., Калинкина Н. В., Шевелек А. Н. Роль альтернации Т-волны электрокардиограммы в прогнозировании риска внезапной сердечной смерти // Кардиология. - 2009. - № 11. - С. 46.
2. Исмагилов А. Д., Ших Е. В., Сизова Ж. М., Дорофеева М. Н., Тяжелников А. А. Клинико-фармакологические аспекты применения лекарственных средств, влияющих на интервал QT у лиц пожилого возраста // Клиническая геронтология. - 2016. - Т. 22. - С. 37-45.
3. Матитсев Н., Лиманкина И. Н. и др. Вопросы кардиоаритмологу. Синдром удлиненного QT. FAQ. Электронный ресурс удаленного доступа (<http://medlinks.ru>).
4. Тайжанова Д. Ж., Романюк Ю. Л. Синдром удлиненного интервала QT: вопросы диагностики и лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 3-2. - С. 218-221.
5. Ушкалова Е. А. Лекарственные средства и интервал QT // Фарматека для практикующих врачей. - 2001. - № 7 (49).

### REFERENCES

1. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Shevelek A.N. Role of T-wave alternation in electrocardiogram in predicting the risk of sudden cardiac death. *Kardiologia*, 2009, no. 11, pp. 46. (In Russ.)
2. Ismagilov A.D., Shikh E.V., Sizova Zh.M., Dorofeeva M.N., Tyazhelnikov A.A. Clinical and pharmacological aspects of using drugs influencing on QT interval in elderly patients. *Klinicheskaya Gerontologiya*, 2016, vol. 22, pp. 37-45. (In Russ.)
3. Matitsev N., Limankina I.N. et al. *Voprosy kardioaritmologu. Sindrom udlinennogo QT. FAQ*. [Questions to the cardiac arrhythmologist. Syndrome of QT interval prolongation. FAQ]. E-pub. (<http://medlinks.ru>).
4. Tayzhanova D.Zh., Romanyuk Yu.L. Syndrome of QT interval prolongation: diagnostics and treatment. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2015, no. 3-2 pp. 218-221. (In Russ.)
5. Ushkalova E.A. Drugs and QT interval. *Farmateka Dlya Praktikuuyushhikh Vrachey*, 2001, no. 7 (49). (In Russ.)

6. Фомин Е. В., Байчоров И. Х., Ших Е. В., Сизова Ж. М. Доклиническое изучение влияния лекарственных средств на активность цитохрома P450 и прогнозирование субстратной принадлежности как способ прогнозирования безопасности применения комбинированной терапии // Антибиотики и химиотерапия. - 2013. - № 7. - С. 34-39.
7. Фурман Н. В., Шматова С. С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 311-315.
8. Ших Е. В., Исмагилов А. Д., Дороева М. Н., Сизова Ж. М. Современные аспекты безопасности применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT // Анестезиология и реаниматология. - 2016. - Т. 61, № 5. - С. 386-390.
9. Ших Е. В., Фомин Е. В., Шумянцева В. В., Булко Т. В. Комбинированная терапия пожилых пациентов с учетом метаболизма лекарственных средств // Клиническая геронтология. - 2012. - № 3-4. - С. 54-58.
10. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP) - (<https://crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-list/>).
11. Dresser G. K., Spence J. D., Bailey D. G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition // Clin. Pharmacokinet. - 2000. - Vol. 38, № 1. - P. 41-57.
12. Iannini P. B., Circiumaru I., Byazrova E., Doddamani S., Kramer H. QTc prolongation associated with levofloxacin [abstr]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000:47.
13. Meyer F. P., Geller J. C. QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka // Rardiotoxizität von Arzneimitteln. Mschr Kinderheilk. - 2004. - Vol. 25. - P. 967-973.
14. Owens R. C. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes // Pharmacotherapy. - 2001. - Vol. 21. - P. 310-319.
15. Roden D. M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2000. - Vol. 11, № 8. - P. 938-940.
16. Schwartz P. J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 783-790.
6. Fomin E.V., Baychorov I.Kh., Shikh E.V., Sizova Zh.M. Pre-clinical study of the drug's effect on activity of cytochrome P450 and predicting substrate relations as a way to predict safety of combined drugs. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2013, no. 7, pp. 34-39. (In Russ.)
7. Furman N.V., Shmatova S.S. Clinical value of QT and QTc intervals prolongation due to in-take drugs. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 311-315. (In Russ.)
8. Shikh E.V., Ismagilov A.D., Dorofeeva M.N., Sizova Zh.M. Modern aspects of safety of drugs causing the prolongation of QT interval. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 386-390. (In Russ.)
9. Shikh E.V., Fomin E.V., Shumyantseva V.V., Bulko T.V. Combined therapy in senile patients with consideration of drug metabolism. *Klinicheskaya Gerontologiya*, 2012, no. 3-4, pp. 54-58. (In Russ.)
10. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP) - (<https://crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-list/>).
11. Dresser G.K., Spence J.D., Bailey D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.*, 2000, vol. 38, no. 1, pp. 41-57.
12. Iannini P.B., Circiumaru I., Byazrova E., Doddamani S., Kramer H. QTc prolongation associated with levofloxacin [abstr]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000:47.
13. Meyer F.P., Geller J.C. QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka. Rardiotoxizität von Arzneimitteln. *Mschr Kinderheilk*, 2004, vol. 25, pp. 967-973.
14. Owens R.C. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *Pharmacotherapy*, 2001, vol. 21, pp. 310-319.
15. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000, vol. 11, no. 8, pp. 938-940.
16. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation*, 2006, vol. 113, pp. 783-790.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ»,  
119435, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4.

**Ших Евгения Валерьевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой клинической фармакологии и  
пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета.  
E-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Сизова Жанна Михайловна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы,  
неотложной и поликлинической терапии.  
E-mail: [sizova-klinfarma@mail.ru](mailto:sizova-klinfarma@mail.ru)

**Исмагилов Артур Дамирович**

аспирант кафедры медико-социальной экспертизы,  
неотложной и поликлинической терапии.  
E-mail: [artur.ismagilov88@gmail.com](mailto:artur.ismagilov88@gmail.com)

**Выжигина Маргарита Александровна**

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии  
лечебного факультета.

**FOR CORRESPONDENCE:**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
2, Bd. 4, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 119435.

**Evgenia V. Shikh**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Department of Clinical Pharmacology and  
Propedeutics of Internal Disease of General Medicine Faculty  
E-mail: [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Zhanna M. Sizova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Department of Medical Social Expertise,  
Emergency and Polyclinic Therapy.  
E-mail: [sizova-klinfarma@mail.ru](mailto:sizova-klinfarma@mail.ru)

**Artur D. Ismagilov**

Post Graduate Student of Department of Medical Social  
Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy.  
E-mail: [artur.ismagilov88@gmail.com](mailto:artur.ismagilov88@gmail.com)

**Margarita A. Vyzhigina**

Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department  
of the General Medicine Faculty.

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-66-72

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОСТРАДАВШИХ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

А. В. ПРОХОРОВ, Ю. Ш. ХАЛИМОВ, С. В. ГАЙДУК, С. В. ГАВРИЛИН, Д. М. МЕШАКОВ, А. И. ЧЕПЕЛЬ

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Травматические повреждения определяют высокий уровень смертности и инвалидности в когорте трудоспособного населения. Легочные инфекционные осложнения у пострадавших при политравме вносят наибольший вклад в показатели летальности у пациентов данной группы. В статье рассмотрены факторы риска, возбудители, патофизиология и особенности диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. Отдельно изучены состояние и варианты иммунного ответа организма на политравму, а также связанные с этим вопросы возможности использования данных о полиморфизме генов цитокинов для улучшения диагностики и оценки прогноза течения и исхода нозокомиальной пневмонии у пациентов данной группы.

*Ключевые слова:* политравма, нозокомиальная пневмония, полиморфизм генов цитокинов

**Для цитирования:** Прохоров А. В., Халимов Ю. Ш., Гайдук С. В., Гаврилин С. В., Мешаков Д. М., Чепель А. И. Современное состояние и перспективы диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 66-72. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-66-72

## CURRENT STATE AND PERSPECTIVE OF DIAGNOSTICS OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN THOSE INJURED WITH MULTIPLE TRAUMA

A. V. PROKHOROV, YU. SH. KHALIMOV, S. V. GAYDUK, S. V. GAVRILIN, D. M. MESHAKOV, A. I. CHEPEL

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Trauma injuries account for high mortality and disability in the cohort of the employable population. Pulmonary infectious complications in those injured with multiple traumas contribute the most to mortality of such patients. The article describes risk factors, causative agents, pathologic physiology and specific features of diagnostics of nosocomial pneumonia in those with multiple traumas. Special attention is paid to study of state and variants of the immune response to multiple trauma and related issues on using polymorphism of genes controlling the release of certain cytokines in order to improve diagnostics and prognosis of the course and outcome of nosocomial pneumonia in this group of patients.

*Key words:* multiple trauma, nosocomial pneumonia, polymorphism of cytokine genes

**For citations:** Prokhorov A. V., Khalimov Yu. Sh., Gayduk S. V., Gavrilin S. V., Meshakov D. M., Chepel A. I. Current state and perspective of diagnostics of nosocomial pneumonia in those injured with multiple trauma. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 66-72. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-66-72

**Актуальность проблемы политравмы и ее осложнений.** Актуальность проблемы политравмы обусловлена увеличивающимся из года в год количеством пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях, техногенных катастрофах, локальных вооруженных конфликтах. За последнее десятилетие тяжесть полученных повреждений (по данным объективной оценки) увеличилась на 15,2%, а тяжесть состояния пострадавших при их поступлении в стационар – на 22,4% [26].

Проблема травматизма не теряет медико-социальной значимости и в современных условиях, причем в настоящее время основная часть пострадавших с политравмами попадают в поле зрения врачей не вследствие локальных войн и вооруженных конфликтов, частота и масштаб которых имеют значимую тенденцию к уменьшению, а вследствие роста травматизма мирного времени. В структуре заболеваемости населения травмы прочно удерживают второе место после заболеваний органов дыхания, а смертность от травм находится на втором – третьем месте среди всех причин смертности, уступая в этом отношении показателю по заболеваниям органов кровообращения и конкурируя со

злокачественными новообразованиями. Травматические повреждения определяют высокий уровень смертности и инвалидности в когорте трудоспособного населения и в структуре смертности у данной группы прочно занимают первое место [6, 12].

Поражения легких при травматической болезни представлены следующими вариантами: первичные поражения, связанные с непосредственным воздействием на легочную ткань травмирующего фактора – ушиб легкого, пульмонит; вторичные поражения – острая дыхательная недостаточность – в остром периоде (периоде нарушения жизненно важных функций, I период травматической болезни); синдром острого повреждения легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмония – в периоде максимальной вероятности развития осложнений (III период травматической болезни) [6, 26].

Частота развития пневмонии у пострадавших при политравме может достигать 45–50%, при этом данный диагноз в 90% случаев устанавливают в период 3–10-х сут с момента получения травмы [2, 9].

**Патофизиология политравмы и ее осложнений.** Понимание патофизиологических процессов, ле-

жащих в основе закономерного течения периодов политравмы и ее осложнений, не представляется возможным без определения самого понятия «политравма», которым в настоящее время обозначают тяжелые сочетанные или множественные травмы с нарушением жизненно важных функций, требующие реанимационных и хирургических мероприятий интенсивной терапии в специализированном стационаре [35].

Предполагается, что главная причина иммунной недостаточности, индуцированной операцией или травмой, состоит в нарушении взаимодействия основных иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов. Подавление Th- и активация Th2-субпопуляции приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов и, следовательно, к более «вялому» течению воспалительной реакции, а избыточное преобладание Th1 над Th2 сопровождается усиленной продукцией провоспалительных цитокинов с возможным развитием септического шока [6, 22].

Изменения, происходящие в иммунной системе в начальном периоде травматической болезни, носят адаптивный характер и направлены на ликвидацию последствий повреждения и стабилизацию состояния организма. Однако в случае воздействия экстремального по силе внешнего повреждающего фактора функциональные процессы, протекающие в организме, отклоняются от детерминированных алгоритмов, взаимодействие их становится случайным и плохо поддается прогнозированию. В результате такого динамического рассогласования возникает хаос, многократно увеличивающий «цену», которую организм должен платить за достижение стабильности, энергопластические затраты возрастают [10].

В связи с вышеуказанными трудностями традиционной диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме в последнее время значительное внимание стало уделяться изучению тонких молекулярно-генетических механизмов данного патологического процесса.

Характер воспалительного ответа существенно отличается у разных пациентов по степени выраженности и продолжительности. В частности, «гиперактивный» воспалительный ответ реализуется в более выраженной клинической картине, лабораторных показателях воспаления, в то время как «гипоактивный» протекает менее ярко и имеет склонность к затяжному течению. В зависимости от того, как сильно выражена продуктивная активность генов, ответственных за синтез про- и/или противовоспалительных цитокинов, некоторые авторы условно выделяют такие понятия, как «провоспалительный генотип» или «противовоспалительный генотип» [1, 15].

**Легочные инфекционные осложнения у пострадавших при политравме.** Согласно данным большинства исследователей, инфекционные осложнения у пострадавших при политравме наиболее

часто развиваются или преобладают в клинической картине в сроки от 3 сут и более с момента получения травмы, при этом они вносят наибольший вклад в показатели летальности у пациентов данной группы [3, 30]. Из общего числа погибших от сочетанных и множественных травм 20% умирают от инфекционных осложнений. Пневмония и гнойный трахеобронхит являются наиболее частыми осложнениями у пострадавших с сочетанной травмой на профильном клиническом этапе [14, 29].

Частым серьезным осложнением у пострадавших при политравме, которое значительно увеличивает смертность, длительность пребывания в стационаре и стоимость стационарного лечения, является нозокомиальная пневмония [2, 11, 23]. Нозокомиальная пневмония – это заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме свежих очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими ее инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или бронхиальная секреция, лейкоцитоз и пр.) при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [33].

В структуре нозокомиальных инфекций нозокомиальная пневмония занимает третье место, уступая пальму первенства инфекциям мягких тканей и мочевых путей, при этом смертность от данной патологии в 10 раз превосходит таковую у вышеуказанных нозологических единиц. Особую актуальность данная проблема приобретает у пострадавших с политравмой вследствие наличия значительного количества факторов риска развития нозокомиальной пневмонии у данной категории. В настоящее время к таковым факторам, как показывают данные многочисленных научных исследований, можно с полной уверенностью отнести: наличие тяжелой черепно-мозговой травмы с явлениями нарушения сознания, аспирации желудочного содержимого и угнетением деятельности дыхательного центра; тупую травму грудной клетки с единичным или множественным переломом ребер, формированием ушиба легкого и пульмонита как предрасполагающих состояний к развитию нозокомиальной пневмонии; необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и интубации трахеи, способствующих повреждению естественных механических барьеров защиты легких, а также формированию дисфункции местных механизмов иммунитета слизистой оболочки дыхательных путей [29].

**Факторы риска развития легочных осложнений у пострадавших при политравме.** Выделение факторов риска развития пневмонии у пострадавших при политравме обусловлено возможностью использования данной информации в совокупности с клинико-лабораторными и инструментальными данными для прогноза развития и характера течения данного осложнения в специализированном стационаре. Среди факторов риска посттравматиче-

ской пневмонии выделяют сроки с момента травмы до госпитализации свыше 6 ч, неадекватное обезболивание на догоспитальном этапе, двусторонний перелом ребер, наличие легочной патологии в анамнезе [13]. Другие авторы относят к группе риска по развитию нозокомиальной пневмонии пострадавших, которым проводят ИВЛ более 48 ч [29]. Выявлена положительная связь развития пневмонии с тяжестью повреждений по шкале ВПХ-П и тяжестью состояния по шкале ВПХ-СП, клинической формой тяжелого состояния пострадавшего (травматический шок, травматическая кома), аспирацией крови и/или рвотных масс на довентиляционном этапе [7].

При тяжелой травме проведение ИВЛ является важнейшим компонентом лечебных мероприятий, поскольку необходимость коррекции острой дыхательной недостаточности возникает практически у каждого пострадавшего с данной нозологией. Известно, что пневмония является одним из осложнений ИВЛ, в настоящее время для ее обозначения используют термин «нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ» (НП<sub>ИВЛ</sub>). Критерием данной формы пневмонии считается появление клинико-рентгенологических признаков не ранее чем через 24 ч после интубации трахеи и начала ИВЛ, при этом необходимым условием постановки диагноза является отсутствие признаков пневмонии на момент интубации трахеи [5].

Ряд авторов разделяют факторы риска развития нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме и факторы неблагоприятного исхода при данной патологии, причем можно заметить, что они частично пересекаются между собой. Так, к факторам риска развития пневмонии относят длительность ИВЛ более 72 ч, тяжесть состояния больше 15 баллов по шкале АРАСНЕ II, аспирацию кровью и желудочным содержимым, бессознательное состояние (3–7 баллов по шкале Глазго), неадекватную предшествующую антибактериальную терапию. Среди факторов неблагоприятного исхода выделяют длительность ИВЛ более 72 ч, тяжесть состояния больше 20 баллов по шкале АРАСНЕ II, аспирацию кровью и желудочным содержимым, бессознательное состояние (3–7 баллов по шкале Глазго), неадекватную предшествующую антибактериальную терапию [24].

**Возбудители легочных инфекционных осложнений у пострадавших при политравме.** Среди возбудителей инфекционных легочных осложнений преобладают грамотрицательные бактерии с высокой степенью полирезистентности, за исключением карбапенемов. Большинство выделенных стафилококков являются метициллин-чувствительными [31]. В 17–40% случаев посттравматическая пневмония имеет полимикробный характер. Кроме того, отмечается возрастание роли грамположительных возбудителей (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) в течение последнего десятилетия [32]. *Pseudomonas aeruginosa* (один из самых частых возбудителей нозокомиаль-

ной пневмонии) проявляет патогенное действие за счет секреции протеинов III типа, повреждающих альвеолоциты и вызывающих утечку фактора некроза опухоли- $\alpha$  в кровь, что коррелирует с повышенной смертностью от данных осложнений. Другой (не менее частый) возбудитель *Klebsiella pneumoniae* также патогенетически связан с «провоспалительным» вариантом системного воспалительного ответа макроорганизма на тяжелую травму [20].

**Диагностические инструменты оценки легочных инфекционных осложнений у пострадавших при политравме.** Основными инструментами диагностического поиска при верификации инфекционных легочных осложнений политравмы являются результаты бактериологических и лабораторных исследований, данные рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, фиброbronхоскопии с щипковой биопсией [21].

В практике работы врачей-специалистов отделения реанимации и интенсивной терапии наличие пневмонии у пациентов принято считать вероятным при наличии минимум трех из следующих критериев:

- лихорадка выше 38°C или гипотермия ниже 36°C;
- гнойный характер мокроты;
- лейкоцитоз выше  $11 \times 10^9$ /л или лейкопения ниже  $4 \times 10^9$ /л;
- новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки в переднезадней проекции [24].

Доказана корреляция между повышенным уровнем прокальцитонина и инфекционными осложнениями политравмы, в связи с чем данный показатель используется для диагностики этих осложнений у пострадавших [11, 34].

Следует отметить, что такие, казалось бы, информативные методы диагностики пневмонии, как компьютерная томография и фиброbronхоскопия, у пациентов с тяжелой сочетанной травмой показывают значимое снижение своей диагностической ценности, что обусловлено как объективными трудностями их применения при наличии тяжелой сочетанной травмы, так и снижением специфичности получаемых при этих исследованиях результатов (наличие микробной обсемененности, неспецифическая картина легочных поражений, трудности в дифференциальной диагностике первичных и вторичных изменений легочной ткани, особенно при сопутствующей тяжелой травме грудной клетки) [19].

По мере появления новых данных о патофизиологии воспалительного процесса при политравме (в частности, об участии в нем цитокинов) начали предпринимать попытки изучения закономерностей в изменении цитокинового статуса в острый постшоковый период у пострадавших при политравме с целью определения возможных прогностических и диагностических маркеров легочных

инфекционных осложнений травматической болезни. Показано, что развитие полиорганной недостаточности как причины смерти у пострадавших при политравме происходит либо вследствие системного воспалительного ответа и тяжелого сепсиса, что находит отражение в виде преобладания провоспалительного компонента ответа организма на травму и, соответственно, преобладания уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-6 и др.), либо вследствие гнойно-септических осложнений в более поздний период, которые отражают преобладание противовоспалительного компонента и, соответственно, уровня противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10 и др.) [18].

Однако при всех успехах такой тонкой диагностики проблемы ее применения в практической медицине остаются нерешенными. Во-первых, изменение цитокинового статуса в посттравматическом периоде носит достаточно динамичный характер и требует многократной его оценки для использования различных цитокинов как маркеров развития нозокомиальной инфекции [8]. Во-вторых, достаточная дороговизна метода и малодоступность оборудования для его проведения, безусловно, значительно ограничивают использование данного подхода в широкой клинической практике.

В связи с этим дальнейшим перспективным направлением поиска новых маркеров нозокомиальной пневмонии при травматической болезни является изучение генетической предрасположенности к развитию того или иного (про- или противовоспалительного) варианта ответа организма на тяжелую сочетанную травму. В настоящее время методом, позволяющим успешно решать данные задачи, является изучение полиморфизма генов, кодирующих те или иные цитокины (полиморфизм генов цитокинов).

С учетом того, что среди всей популяции частота замен нуклеотидов в генах про- и противовоспалительных цитокинов составляет более 1%, отдельными авторами высказывается предположение о возможности развития неадекватной неспецифической реакции макроорганизма на травму, что может быть причиной развития пневмонии у пострадавших при политравме, а также служить важным подспорьем в диагностике развития и оценке прогноза течения нозокомиальной пневмонии у этой когорты пациентов [1].

В настоящее время имеются исследования, подтверждающие достоверную связь ряда аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с риском развития нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [20, 27].

Исследования по выявлению аналогичной корреляции проведены и в отношении внебольничной пневмонии, при этом в них оценивали взаимосвязь возникновения и характера течения ее (тяжесть течения, сроки разрешения, варианты осложненного течения) с полиморфизмом как генов детоксикации ксенобиотиков, так и генов различных цитокинов, определяющих выраженность системного воспалительного ответа [25, 28].

### Выводы и заключение

Таким образом, анализ данных литературы по проблеме висцеральной патологии (в частности, легочной) у раненых и пострадавших свидетельствует о том, что значимость данной проблемы осознавалась врачами с самых ранних времен развития медицины. Это было обусловлено как частотой развития данной патологии, так и высокой летальностью. Войны, технический прогресс способствовали увеличению социальной и медицинской значимости данной проблемы. От единичных случаев описания поражений различных внутренних органов при ранениях и травмах клиницисты и исследователи переходили к созданию концепций травматической болезни и висцеральной патологии в ее рамках, что было обусловлено необходимостью усовершенствования оказания медицинской помощи при данной патологии и неудовлетворенностью результатами ее лечения в рамках прежней парадигмы.

Высокий процент развития легочной патологии у раненых и пострадавших при травмах обусловил повышенный интерес клиницистов и научных исследователей к данной проблеме. Анализ множества случаев висцеральной легочной патологии военного и мирного времени (у пострадавших при политравме) последовательно способствовал формированию системных взглядов на эту проблему с целью улучшения диагностики и лечения таких больных, снижения смертности и улучшения социальной составляющей.

Множество факторов, затрудняющих диагностику пневмонии у пострадавших при политравме, обуславливают необходимость поиска чувствительных и специфичных маркеров нозокомиальной пневмонии у пациентов данной когорты. Научные данные в отношении патофизиологии политравмы привели исследователей к необходимости изучения проблемы маркеров пневмонии на молекулярно-генетическом уровне. Дальнейшее изучение этого звена ответа организма на тяжелую сочетанную травму является перспективным направлением в диагностике и улучшении исходов лечения у пострадавших при политравме [4, 16, 17].

**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

- Байгозина Е. А., Совалкин В. И. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 116–120.
- Гаврилин С. В., Бояринцев В. В., Суборова Т. Н. и др. Особенности ранней профилактики внутрибольничной пневмонии в стационаре по лечению тяжелых ранений и травм / Современные средства иммунодиагностики и иммуноэкстренной профилактики актуальных инфекций. – СПб.: Военно-медицинская академия, 2004. – С. 75–77.
- Гаврилин С. В., Кузин А. А., Бояринцев В. В. и др. Особенности эпидемического процесса госпитальных инфекций в стационаре по лечению тяжелых сочетанных ранений и травм // Сепсис: вопросы клинической патофизиологии, эпидемиологии, диагностики и интенсивной терапии. – Кемерово: Кузбассвуз-издат, 2006. – С. 68–75.
- Гаврилин С. В., Лебедев В. Ф. Оценка эффективности интерлейкина 2 в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса. – СПб.: Новая альтернативная полиграфия, 2007. – 51 с.
- Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Алексеева Е. А. и др. Лечение нозокомиальной пневмонии у хирургических больных // VI Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов. Тезисы. – М., 1998. – 89 с.
- Гуманенко Е. К., Козлов В. К., Гаврилин С. В. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.
- Гуманенко Е. К., Лебедев В. Ф., Петров А. Н. и др. Структура инфекционных осложнений политравм // Инфекции в хирургии. – 2008. – Т. 6. – С. 21.
- Гуманенко Е. К., Немченко Е. С., Гаврилин С. В. и др. С-реактивный белок и цитокины при политравме // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 5–6. – С. 19–23.
- Гурьев С. Е., Танасиенко П. В. Характеристика инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой // Травма. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 52–54.
- Дерябин И. И., Насонкин О. С. Травматическая болезнь. – Л.: Медицина, 1987. – 304 с.
- Егорова Н. И., Власенко А. В., Мороз В. В. и др. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса) // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 79–88.
- Жданюк А. С. Нозокомиальная пневмония у травматологических больных: результаты проспективного наблюдательного исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 106–115.
- Зарнадзе Н. Р. Посттравматическая пневмония при закрытой травме груди, переломах ребер: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 139 с.
- Карпун Н. А., Мороз В. В., Климова Г. М. и др. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III, № 3. – С. 100–104.
- Лебедев В. Ф., Гаврилин С. В., Хорошилов И. Е. Сепсис: системное воспаление или метаболический дефолт? // Сборник материалов 11 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С. 180–182.
- Лебедев В. Ф., Козлов В. К., Гаврилин С. В. и др. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином 2 тяжелых ранений и травм. – СПб.: СПбГУ, 2001. – 70 с.
- Лебедев В. Ф., Неймарк М. И., Киров М. Ю. Результаты многоцентрового проспективного клинического исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной интенсивной терапии сепсиса // Интенсивная терапия. – 2007. – № 3. – С. 20–31.
- Малыш И. Р., Козлов В. К., Згржебловская Л. В. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 2007, № 3. – С. 49–56.
- Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н. и др. Острое повреждение легких при пневмониях // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 106–111.
- Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н. и др. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 6–10.
- Baygozina E.A., Sovalkin V.I. Functional polymorphism of genes of regulatory molecules and cytokines in nosocomial pneumonia. *Pulmonologiya*, 2008, no. 1, pp. 116-120. (In Russ.)
- Gavrilin S.V., Boyarintsev V.V., Suborova T.N. et al. *Osobennosti ranney profilaktiki vnutribolnichnoy pnevmonii v stacionare po lecheniyu tyazhelykh raneniy i travm. Sovremennye sredstva immunodiagnostiki i immunoekstrennoy profilaktiki aktualnykh infektsiy*. [Specific prevention of nosocomial infection in in-patient unit for treatment of severe wounds and trauma. Modern tools of immune diagnostics and immune emergency prevention of actual infections]. St. Petersburg, Voenno-Meditsinskaya Akademiya Publ., 2004, pp. 75-77.
- Gavrilin S.V., Kuzin A.A., Boyarintsev V.V. et al. *Osobennosti epidemicheskogo protsesa gosпитальnykh infektsiy v stacionare po lecheniyu tyazhelykh sochetannykh raneniy i travm. Sepsis: voprosy klinicheskoy patofiziologii, epidemiologii, diagnostiki i intensivnoy terapii*. [Specific epidemics of nosocomial infection in the in-patient unit for treatment of severe concurrent wounds and traumas. Sepsis: clinical pathophysiology, epidemiology, diagnostics and intensive care]. Kemerovo, Kuzbassvuz-Izdat Publ., 2006, pp. 68-75.
- Gavrilin S.V., Lebedev V.F. *Otsenka effektivnosti interleykina 2 v kompleksnoy intensivnoy terapii tyazhelogo sepsisa*. [Assessment of interleukin-2 efficiency in the comprehensive therapy of severe sepsis]. St. Petersburg, Novaya Alternativnaya Poligrafiya Publ., 2007, 51 p.
- Gelfand B.R., Belotserkovskiy B.Z., Alekseeva E.A. et al. Treatment of nosocomial pneumonia in surgical patients, VI *Vserossiyskiy s'ezd anesteziologov i reanimatologov*. *Yezisy*. [VI All-Russian Conference of Anesthesiologists and Emergency Physicians. Abst. Book]. Moscow, 1998, 89 p.
- Gumanenko E.K., Kozlov V.K., Gavrilin S.V. *Politravma: travmaticheskaya bolezni, disfunktsiya immunnoy sistemy, sovremennaya strategiya lecheniya*. [Multiple traumas: wound diseases, immune dysfunction, modern treatment]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 608 p.
- Gumanenko E.K., Lebedev V.F., Petrov A.N. et al. Structure of infectious complications of multiple trauma. *Infektsii v Khirurgii*, 2008, vol. 6, pp. 21.
- Gumanenko E.K., Nemchenko E.S., Gavrilin S.V. et al. C-reactive protein and cytokines in multiple trauma. *Obschaya Reanimatologiya*, 2007, vol. 3, no. 5-6, pp. 19-23. (In Russ.)
- Guryev S.E., Tanasienko P.V. Description of infectious complications in those with multiple trauma. *Travma*, 2013, vol. 14, no. 1, pp. 52-54. (In Russ.)
- Deryabin I.I., Nasonkin O.S. *Travmaticheskaya bolezni*. [Trauma disease]. Leningrad, Meditsina Publ., 1987, 304 p.
- Egorova N.I., Vlasenko A.V., Moroz V.V. et al. Ventilator-associated pneumonia: diagnostics, prevention, treatment (current state). *Obschaya Reanimatologiya*, 2010, vol. 6, no. 1, pp. 79-88. (In Russ.)
- Zhdanuyk A.S. Nosocomial pneumonia in trauma patients: results of the prospective observational study. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2010, vol. 12, no. 2, pp. 106-115. (In Russ.)
- Zarnadze N.R. *Posttravmaticheskaya pnevmoniya pri zakrytoy travme grudi, perelomakh reber. Diss. kand. med. nauk.* [Post-traumatic pneumonia in closed chest trauma, fractured ribs. Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2007, 139 p.
- Karpun N.A., Moroz V.V., Klimova G.M. et al. Prevention of nosocomial infections of respiratory tract. *Obschaya Reanimatologiya*, 2007, vol. III, no. 3, pp. 100-104. (In Russ.)
- Lebedev V.F., Gavrilin S.V., Khoroshilov I.E. Sepsis: system inflammation or metabolic default? *Sb. materialov XI s'ezda Federatsii anesteziologov i reanimatologov*. [Abstract Book of the XI Congress of Anesthesiologists and Emergency Physicians Federation]. St. Petersburg, 2008, pp. 180-182. (In Russ.)
- Lebedev V.F., Kozlov V.K., Gavrilin S.V. et al. *Immunoterapiya rekombinantnym interleykinom 2 tyazhelykh raneniy i travm*. [Immune therapy with recombinant interleukin-2 of severe wounds and injuries]. St. Petersburg, SPbGU Publ., 2001, 70 p.
- Lebedev V.F., Neymark M.I., Kirov M.Yu. Results of multi-centered prospective clinical study of efficiency of recombinant interleukin-2 in the comprehensive intensive therapy of sepsis. *Intensivnaya Terapiya*, 2007, no. 3, pp. 20-31. (In Russ.)
- Malysh I.R., Kozlov V.K., Zgrzheblovskaya L.V. Profile of circulating cytokines and their release by mononuclear cells in the changes of post-trauma period in those with multiple trauma. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2016, vol. 2007, no. 3, pp. 49-56. (In Russ.)
- Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., et al. Acute pulmonary lesions in pneumonia. *Obschaya Reanimatologiya*, 2008, vol. 4, no. 3, pp. 106-111. (In Russ.)
- Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. et al. New diagnostic candidate molecular biomarkers of acute respiratory distress-syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2014, vol. 10, no. 4, pp. 6-10. (In Russ.)

21. Мустафин Т. И., Кудояров Р. Р. Актуальные вопросы диагностики и лечения госпитальной пневмонии // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 73–77.
22. Немченко Н. С., Бояринцев В. В., Гаврилин С. В. и др. Состояние иммунной системы при различной тяжести посттравматического сепсиса // Актуальные проблемы неотложной хирургии. – 2005. – С. 303–304.
23. Огарков П. И., Бояринцев В. В., Гаврилин С. В. Госпитальные инфекции как современная проблема хирургии // Амбулаторная хирургия. – 2005. – № 3. – С. 3–6.
24. Проценко Д. Н., Гельфанд Б. Р., Яковлев С. В. и др. Факторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у больных с тяжелой травмой // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4. – URL: old.consilium-medicum.com?
25. Ривзанова Ф. Ф., Пикуза О. И. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. – 2010. – № 45. – С. 41–43.
26. Самохвалов И. М., Щеголев А. В., Гаврилин С. В. и др. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь пострадавшим с политравмой. – СПб.: ИнформМед, 2013. – 144 с.
27. Смелая Т. В., Кузовлев А. Н., Мороз В. В. и др. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 24–38.
28. Совадкин В. И., Поморгайло Е. Г., Сабитова О. Н. и др. Роль полиморфизма генов фактора некроза опухоли  $\alpha$  G-308A, интерлейкина-1 $\beta$  C-511T и интерлейкина-10 G082A в развитии затяжного течения внебольничной пневмонии // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 54–61.
29. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 512 с.
30. Хромов А. А., Линник С. А. Инфекционные осложнения у больных с множественной и сочетанной травмой // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1245–1249.
31. Хубутия М. Ш., Шабанов А. К., Черненко Т. В. и др. Инфекционные легочные осложнения в реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с сочетанной травмой // Общая реаниматология. – 2011. – Т. VII, № 4. – С. 24–27.
32. Царев А. В. Дексан в профилактике и лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с политравмой // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 7–8. – С. 80–84.
33. Чучалин А. Г. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 4–31.
34. Шабанов А. К., Хубутия М. Ш., Булава Г. В. и др. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, № 5. – С. 11–18.
35. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм (часть 1) // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 119–127.
21. Mustafin T.I., Kudoyarov R.R. Actual issues of diagnostics and treatment of nosocomial pneumonia. *Meditsinsky Vestnik Bashkirostan*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. 73-77. (In Russ.)
22. Nemchenko N.S., Boyarintsev V.V., Gavrilin S.V. et al. State of immune system in various severity of post-traumatic sepsis. *Aktualnye Problemy Neotlozhnoy Khirurgii*, 2005, pp. 303-304. (In Russ.)
23. Ogarkov P.I., Boyarintsev V.V., Gavrilin S.V. Nosocomial infection as a modern surgical problem. *Ambulatornaya Khirurgia*, 2005, no. 3, pp. 3-6. (In Russ.)
24. Protsenko D.N., Gelfand B.R., Yakovlev S.V. et al. Risk factors of development and unfavorable outcomes of nosocomial infection associated with artificial pulmonary ventilation in the patients with severe trauma. *Consilium Medicum*, 2002, vol. 4, URL: old.consilium-medicum.com?
25. Rivzanova F.F., Pikuza O.I. Genetic diagnostics: polymorphism of cytokine genes. *Prakticheskaya Meditsina*, 2010, no. 45, pp. 41-43. (In Russ.)
26. Samokhvalov I.M., Schegolev A.V., Gavrilin S.V. et al. *Anesteziologicheskaya i reanimatologicheskaya pomoshch' posttravmim s politravmoy*. [Anesthesiological and reanimatological care for those with multiple trauma]. St. Petersburg, InformMed Publ., 2013, 144 p.
27. Smelaya T.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V. et al. Molecular genetic factors of nosocomial pneumonia and acute respiratory distress-syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 24-38. (In Russ.)
28. Sovalkin V.I., Pomorgaylo E.G., Sabitova O.N. et al. Role of genetic polymorphism of tumor necrosis factor  $\alpha$  G-308A, interleukin-1 $\beta$  C-511T and interleukin-10 G082A in the development of lingering course of nosocomial pneumonia. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 54-61. (In Russ.)
29. Sokolov V.A. *Mnozhestvennye i sochetannye travmy*. [Multiple and concurrent injuries]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2006, 512 p.
30. Khromov A.A., Linnik S.A. Infectious complications in the patients with multiple and concurrent trauma. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2015, no. 1, pp. 1245-1249. (In Russ.)
31. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Chernenkaya T.V. et al. Infectious pulmonary complications in the intensive care unit in those with concurrent trauma. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. VII, no. 4, pp. 24-27. (In Russ.)
32. Tsarev A.V. Dekasan in the prevention and treatment of ventilator-associated pneumonia in patients with multiple trauma. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2012, no. 7-8, pp. 80-84. (In Russ.)
33. Chuchalin A.G. Nosocomial pneumonia: practical guidelines on diagnostics, treatment and prevention. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 4-31. (In Russ.)
34. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V. et al. Changes in the level procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in those with severe concurrent trauma. *Obschaya Reanimatologiya*, 2013, vol. 9, no. 5, pp. 11-18. (In Russ.)
35. Shteynle A.V. Pathophysiology and modern principles of treatment of severe concurrent traumas (Part 1). *Sibirsky Meditsinsky Journal*, 2009, no. 3, pp. 119-127. (In Russ.)

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.  
Тел.: 8 (812) 329–71–57.

**Прохоров Александр Васильевич**

врач-пульмонолог, адъюнкт.  
E-mail: sakhmil@yandex.ru

**Халимов Юрий Шавкатович**

доктор медицинских наук, профессор,  
начальник кафедры военно-полевой терапии.

**FOR CORRESPONDENCE:**

S.M. Kirov Military Medical Academy,  
6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044.  
Phone: 8 (812) 329–71–57.

**Aleksandr V. Prokhorov**

Pulmonologist, Post Graduate Student.  
E-mail: sakhmil@yandex.ru

**Yury Sh. Khalimov**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Field Military Department.

**Гайдук Сергей Валентинович**

доктор медицинских наук, доцент, заместитель  
начальника кафедры военно-полевой терапии.  
E-mail: gaiduksergey@mail.ru

**Гаврилин Сергей Викторович**

доктор медицинских наук, профессор.

**Мешаков Дмитрий Петрович**

доктор медицинских наук, врач  
анестезиолог-реаниматолог.

**Чепель Александр Иванович**

доктор медицинских наук, доцент.

**Sergey V. Gayduk**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Deputy Head of Field Military Department.  
E-mail: gaiduksergey@mail.ru

**Sergey V. Gavrilin**

Doctor of Medical Sciences, Professor.

**Dmitry P. Meshakov**

Doctor of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.

**Aleksandr I. Chepel**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.

# ДЕФИЦИТ ТИАМИНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В. В. ЛОМИВОРОТОВ, М. Н. ДЕРЯГИН, М. Н. АБУБАКИРОВ, Е. В. ФОМИНСКИЙ, В. А. НЕПОМНЯЩИХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Уровень тиамина у больных в критическом состоянии может быть снижен из-за потери жидкости, нарушения питания, повышенного метаболизма. Дефицит тиамина сопровождается снижением аэробного метаболизма, увеличением уровня лактата и гипотензией. В настоящее время нет четких доказательств того, что все больные в критическом состоянии имеют недостаточность тиамина и риск развития тиамин-дефицитных осложнений. Тем не менее существует определенная связь между развитием дефицита тиамина и ухудшением состояния больных, хотя это нуждается в дальнейшем подтверждении. Терапевтический эффект лечения тиамином до сих пор обсуждается с отсутствием консенсуса в отношении групп пациентов, доз тиамина и продолжительности лечения. Для успешной диагностики и прогнозирования клинических исходов, связанных с дефицитом тиамина, необходимы стандартизация методов оценки тиамина и принятие референсного аналитического метода.

**Ключевые слова:** дефицит тиамина, больные в критическом состоянии, пируватдегидрогеназа, лактат, ацидоз, септический шок, сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Ломиворотов В. В., Дерягин М. Н., Абубакиров М. Н., Фоминский Е. В., Непомнящих В. А. Дефицит тиамина и его коррекция при критических состояниях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 73-81. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81

## THIAMINE DEFICIENCY AND ITS MANAGEMENT IN CRITICAL STATES

V. V. LOMIVOROTOV, M. N. DERYAGIN, M. N. ABUBAKIROV, E. V. FOMINSKIY, V. A. NEPOMNYASCHIKH

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

The level of thiamine in critically ill patients can be low due to the loss of fluid, nutrition disorders and increased metabolism. The deficiency of thiamine is associated with reduction of respiratory metabolism, increase in lactate level and hypotension. At present, there are no clear evidence that all critically ill patients suffer from thiamine deficiency and face the risk to develop complications associated with thiamine deficiency. However, there is a certain correlation between progressing of thiamine deficiency and deterioration of the patient's state, though it is to be proved. The efficiency of treatment with thiamine is still being discussed since there is no consensus about the group of patients to be treated, thiamine doses and duration of treatment. For successful diagnostics and prediction of clinical outcomes related to thiamine deficiency, it is necessary to adopt standard methods for thiamine tests and the reference analytic method.

**Key words:** thiamine deficiency, critically ill patients, pyruvate dehydrogenase, lactate, acidosis, septic shock, cardiac failure

**For citations:** Lomivorotov V. V., Deryagin M. N., Abubakirov M. N., Fominskiy E. V., Nepomnyaschikh V. A. Thiamine deficiency and its management in critical states. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 73-81. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81

**Актуальность и современное состояние проблемы.** Критическое состояние больных связано с риском развития дефицита тиамина (ДТ), являющегося коферментом ферментов митохондриального окисления глюкозы. Недостаточность тиамина проявляется лактоацидозом и гипотензией, связанными с замедлением окислительного декарбоксилирования пирувата, накоплением промежуточных метаболитов и уменьшением синтеза внутриклеточного аденозинтрифосфата. Логично предположить, что ДТ у больных в критическом состоянии может существенно ухудшить симптомы уже существующего критического состояния. Доказано, что к факторам, увеличивающим риск развития ДТ у больных в критическом состоянии, относятся диуретик-индуцированная экскреция тиамина с мочой, тяжелая форма сердечной недостаточности (СН), повышенный основной обмен и нарушение питания. Распространенность ДТ при критических состояниях колеблется в широком диапазоне – от 3 до 91%, что обусловлено различием обследуемых больных и методов определения тиамина. Ухудшение состояния больных в критическом состоянии как следствие ДТ трудно диагностируется, а эффектив-

ность заместительного лечения тиамином до конца не установлена. Отмечено, что ДТ у больных в критическом состоянии ассоциируется с плохим прогнозом, однако в некоторых исследованиях эта закономерность не выявлена. Целью данного обзора является оценка значимости ДТ и его возможной коррекции у больных в критическом состоянии.

**Химические свойства и биохимические функции тиамина.** Тиамин был открыт Х. Эйкманом (Нобелевская премия в 1929 г.), он является первым витамином группы В, который упоминается как витамин В<sub>1</sub>. Это водорастворимый витамин, который не синтезируется в организме человека и является незаменимым в клеточном метаболизме [49]. Витамин В<sub>1</sub> присутствует в виде свободного тиамина и различных фосфорилированных форм: тиаминмонофосфата, тиаминпирофосфата (ТПФ) и тиаминтрифосфата. ТПФ локализуется внутриклеточно и является наиболее активной формой этого витамина, концентрация которого отражает общий уровень тиамина в организме [49, 33]. Наибольшее содержание ТПФ найдено в эритроцитах, составляющее 80% от его общего пула в организме [28]. ТПФ является коферментом важнейших

ферментов углеводного обмена: пируватдегидрогеназы (ПДГ), 2-оксоглутаратдегидрогеназы, дегидрогеназы кетокислот с разветвленной боковой цепью и транскетолазы [13, 38].

ТПФ-зависимая пируватдегидрогеназа принимает участие в окислительном декарбоксилировании пирувата с образованием ацетил-КоА, который окисляется в цикле Кребса до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с образованием молекул аденизотрифосфата (АТФ) [13, 29]. Другой ТПФ-зависимый фермент – 2-оксоглутаратдегидрогеназа, катализирующая окислительное декарбоксилирование 2-оксоглутаровой кислоты с образованием янтарной кислоты, играющей важную роль в цикле Кребса [20]. Кроме того, ТПФ принимает участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот с разветвленным углеродным скелетом. Транскетолаза, в состав которой входит ТПФ-фермент пентозофосфатного цикла окисления углеводов, является основным источником восстановленного НАДФН и рибозо-5-фосфата [13, 20, 29].

Витамин  $\text{B}_1$  в форме свободного тиамин и тиаминмонофосфата активно транспортируется в центральную и периферическую нервную систему, где участвует в поддержании градиентов натрия и калия, необходимых для проведения нервных импульсов [43, 49].

Тиамин содержится главным образом в сырых продуктах, где его содержание относительно невелико [20]. В кишечнике под действием фосфатазы эфиры тиамин дефосфорилируются. Имея высокие концентрации, свободный тиамин пассивно абсорбируется в тонкой кишке. При низком содержании в рационе осуществляется активное поглощение тиамин [20, 23]. Максимальное поглощение тиамин в тонкой кишке составляет 5 мг в сутки [4]. Тиамин транспортируется портальной кровью в печень, где фосфорилируется до ТПФ, который поступает в эритроциты диффузным способом [33]. Общее содержание витамина  $\text{B}_1$  в организме составляет примерно 30 мг, из них 80% – в виде ТПФ, 20% – в виде моно- и трифосфата. Большое количество витамина  $\text{B}_1$  содержится в скелетных мышцах, сердце, печени, почках и головном мозге [23, 49]. Период полувыведения тиамин составляет 9–18 дней. Витамин  $\text{B}_1$  выводится с мочой. Поскольку тиамин не связан с белками, он легко фильтруется в клубочках. Экскреция тиамин происходит в дистальном отделе нефрона. Чем выше скорость диуреза, тем большее количество тиамин выделится [43, 49]. Поэтому любые факторы, увеличивающие диурез, повышают экскрецию тиамин и могут predispose к его дефициту [48]. Тиамин имеет высокую скорость метаболизма в организме, поэтому требует постоянного пополнения запасов с помощью диеты. Напротив, при полном удовлетворении потребностей организма избыток тиамин устраняется почечной экскрецией [43].

ДТ может возникать через 2 нед. после прекращения его поступления и проявляется специфиче-

скими симптомами, связанными с замедлением окислительного декарбоксилирования пирувата, накоплением промежуточных метаболитов и снижением активности транскетолазы в эритроцитах, печени, сердце [20, 43]. В условиях ДТ его содержание быстро снижается во всех тканях, кроме головного мозга. Уменьшение уровня ТПФ в эритроцитах соответствует снижению этого кофермента в других тканях [13, 49]. Параллельно с развитием ДТ его экскреция с мочой падает до нуля с целью поддержания эндогенных запасов.

**Синдромы, связанные с недостаточностью тиамин.** ДТ может привести к двум различным заболеваниям: сухая и влажная формы берибери. Сухое берибери связано с нарушением центральной и периферической нервной системы, тогда как влажное берибери проявляется поражением сердечно-сосудистой системы [8, 19, 39].

Сухое берибери характеризуется полинейропатией с симметричными изменениями сенсорных, двигательных и рефлекторных функций. Другим проявлением поражения нервной системы является синдром Вернике – Корсакова, который представляет классическую триаду, включающую спутанность сознания, атаксию и глазодвигательные аномалии [19]. Вероятный патогенез влажного берибери – истощение АТФ в кардиомиоцитах и увеличение образования в миокарде аденозин [6, 39]. Уменьшение АТФ вызывает ослабление сократительной функции миокарда, что в конечном итоге приводит к СН. Снижение синтеза АТФ в кардиомиоцитах вызывает увеличение аденозинмонофосфата, который превращается в аденозин. Накопление аденозин в кардиомиоцитах приводит к его выходу в плазму с последующей системной вазодилатацией [15]. Тиамин является коферментом митохондриального окисления глюкозы. ДТ, вызывая блокаду превращения пирувата в ацетил-КоА, снижает образование АТФ и вызывает клеточный ацидоз с повышением уровня свободных жирных кислот [6, 13, 43]. Отсутствие АТФ заставляет организм активировать гликолиз и мобилизовать жировые ресурсы. Накопление пирувата вследствие замедления трансформации в ацетил-КоА и усиленного гликолиза приводит к превращению пирувата в лактат и развитию лактоацидоза [13, 37, 43]. Данные биохимические процессы приводят к патологическим изменениям сердечно-сосудистой системы. Повышается конечное-диастолическое давление в правом и левом желудочке с увеличением потребления кислорода [6, 27]. Снижается периферическое сосудистое сопротивление, что сопровождается артериовенозным шунтированием крови, увеличением сердечного выброса и венозной недостаточностью [19].

Клинически влажная форма берибери проявляется системной вазодилатацией, СН с высоким или низким сердечным выбросом (чаще первый), лактоацидозом, задержкой натрия и воды, отеками [6, 49].

Опасной для жизни формой ДТ является Шошин берибери (Shoshin beriberi). Это редко встречающа-

яся форма влажной берибери может стремительно развиваться, провоцируя сердечно-сосудистый коллапс, тахикардию, полиорганную недостаточность и тяжелый лактоацидоз. При отсутствии лечения смерть происходит в течение нескольких часов [32]. Тем не менее после внутривенного введения тиамин восстанавливается быстро и полностью [12].

До недавнего времени ДТ считался заболеванием, имеющим историческое значение. Однако результаты последних исследований свидетельствуют, что определенные группы населения по-прежнему подвержены высокому риску развития авитаминоза В<sub>1</sub> [23]. Характерно, что, несмотря на разнообразие продуктов с высоким содержанием тиамин, дефицит-тиаминовые состояния нередко присутствуют в современных западных странах [41, 46]. Важными факторами, способствующими ДТ, являются несбалансированное питание (гидрокарбонатная диета), повышенные потери, нарушение абсорбции, алкоголизм, возобновление питания после голодания [26, 41]. Установлено, что пожилой возраст, коморбидные состояния, включая сердечную и печеночную дисфункцию, бариатрическую хирургию, сепсис, травму, могут также приводить к ДТ [24, 33]. Характерно, что все эти состояния распространены у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Пациенты в критическом состоянии часто неподвижны и без сознания, требуют нутритивной поддержки в виде парентерального и энтерального питания. Уровень тиамин у них может быть снижен из-за потери жидкости (диуретики, гемодиализ-фильтрация), повышенного метаболизма, а также рефидинг-синдрома [10, 11, 28].

**Недостаточность тиамин у больных в критическом состоянии.** Критическое состояние больных связано с гиперметаболическим статусом и может предполагать развитие ДТ у восприимчивых пациентов [26]. Как правило, клиницисты не диагностируют у больных в критическом состоянии ДТ в качестве причины метаболического ацидоза или СН [12]. Характерно, что в некоторых работах ДТ ассоциировался с плохим прогнозом [11, 28], тогда как в других исследованиях эта связь не выявлена [10, 17]. Подобное расхождение результатов может быть объяснено как различными дизайнами исследований и популяцией пациентов, так и различными методами для измерения концентраций тиамин в крови.

Исследование ДТ при критических состояниях не является новым подходом. В 1988 г. А. Cruickshank et al. ретроспективно исследовали тиаминовый статус у 158 пациентов в отделениях интенсивной терапии, требующих нутритивной поддержки. Установлено, что 20% из них имели признаки ДТ с летальностью 72%, летальность в группе больных без ДТ составила 50% [11].

N. Costa et al. в проспективном исследовании 108 больных с септическим шоком оценивали вли-

яние показателей тиамин и оксидативного стресса на госпитальную летальность. Установлено, что частота ДТ была очень высокой, достигая 71,3%, летальность составляла 55% [10]. Представленная распространенность ДТ при септическом шоке превышала данные других исследований [11, 17], в которых сообщалось об инцидентах ДТ лишь в пределах 20%. Однако, несмотря на высокую распространенность, ДТ не оказывал влияния на оксидативный стресс и госпитальную летальность [10].

Как правило, ДТ при критических состояниях связан со специфическими состояниями, включающими метаболический ацидоз, сепсис и септический шок, СН и хирургическое вмешательство, каждое из которых будет обсуждаться ниже.

**Метаболический ацидоз.** Увеличение уровня лактата крови типично для больных в критическом состоянии. Основными причинами лактоацидоза являются гипоперфузия тканей, неконтролируемая инфекция и печеночная недостаточность. Менее известной причиной является ДТ, в условиях которого пируват не включается в цикл Кребса и конвертируется в молочную кислоту [4, 5, 17]. Имея ограниченные запасы в организме и высокое потребление, уровень тиамин может быстро снижаться у пациентов с неукротимой рвотой, при приеме петлевых диуретиков и нарушении питания. При проведении интенсивной терапии ДТ (как причина лактоацидоза) может быть не диагностирован, а метаболический ацидоз ошибочно принят как симптом сепсиса или тканевой гипоперфузии [2, 36, 37].

M. Donnino et al. в проспективном исследовании 30 больных с септическим шоком установили, что ДТ имел место у 10% септических больных при поступлении в ОРИТ и дополнительно у 10% больных ДТ развился в течение 72 ч. Характерно, что только 1 из 6 больных с ДТ получал тиамин в течение госпитализации, что было обусловлено отсутствием клинической диагностики. Исследуя влияние концентрации тиамин на показатели кислотно-основного обмена, авторы не обнаружили статистически значимой зависимости между уровнем тиамин и лактата. Однако после исключения из общей группы пациентов с аномальными печеночными пробами установлена отрицательная зависимость между концентрациями тиамин и молочной кислоты ( $r = -0,53, p = 0,01$ ). Это свидетельствовало о том, что ДТ может приводить к увеличению синтеза лактата у пациентов с сепсисом [17].

A. Moskowitz et al. в небольшом проспективном исследовании показали высокую распространенность ДТ у пациентов с диабетическим кетоацидозом [36]. Характерно, что больные с ДТ имели более выраженный метаболический ацидоз, а между уровнем тиамин плазмы и лактатом была выявлена отрицательная корреляция ( $r = -0,56, p = 0,002$ ). Помимо этих исследований, в литературе имеется несколько кратких сообщений о лактоацидозе как следствии ДТ. В большинстве случаев клиническое

состояние пациентов улучшалось после назначения тиамин [2, 37].

**Сепсис и септический шок.** ДТ широко распространен у пациентов с септическим шоком, варьируя от 20 до 71,3% в зависимости от величины порогового значения, принятого для определения недостаточности тиамин [10, 16, 17].

М. Donnino et al. (2016), исходя из предположения ДТ при септическом шоке, провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для подтверждения гипотезы, что введение тиамин приведет к снижению уровня лактата [16]. В исследовании было включено 88 пациентов с признаками септического шока и повышением уровня лактата более 3 ммоль/л. Из них 28 (35%) больных имели ДТ. Пациентам назначали 200 мг тиамин или плацебо дважды в день в течение 7 дней. Концентрации тиамин и лактата в плазме определяли перед введением тиамин и через 6, 12 и 24 ч после этого. Показатели тиамин измеряли с помощью метода жидкостной хроматографии, а ДТ определяли как уровень в плазме 7 нмоль/л или менее. Авторы не смогли обнаружить разницы в концентрациях лактата через 24 ч между группами тиамин и плацебо [2,5 (1,5–3,4) против 2,6 (1,6–5,1) ммоль/л,  $p = 0,4$ ], хотя снижение уровня лактата от исходного через 24 ч было выше в группе с тиамином ( $p = 0,048$ ). Существенных различий в показателях SOFA, смертности и продолжительности пребывания в ОРИТ между группой тиамин и плацебо не выявлено. Полученные результаты не являются неожиданными, поскольку сомнительно, что введение тиамин будет иметь исключительный эффект при тяжелом сепсисе с множеством выраженных биохимических отклонений. Тем не менее среди 28 пациентов с ДТ в подгруппе больных, получавших тиамин ( $n = 15$ ), уровень лактата через 24 ч был ниже по сравнению с плацебо ( $n = 13$ ) [2,1 (1,4–2,5) против 3,1 (1,9–8,3) ммоль/л,  $p = 0,03$ ]. Кроме того, только 7% пациентов в группе с тиамином имели концентрацию лактата  $\geq 4$  ммоль/л по сравнению с 38% в группе плацебо ( $p = 0,07$ ). Внутригоспитальная смертность была выше в группе плацебо, однако она была статистически незначимой (46% против 13%,  $p = 0,1$ ). Следовательно, гипотеза, что добавление тиамин будет эффективным в плане снижения уровня лактата для всей группы, не подтвердилась. Тем не менее тиамин был эффективен в подгруппе пациентов с выраженным ДТ.

Данное исследование, несмотря на новизну и оригинальность, вызвало неоднозначные комментарии. По мнению J. Mallat et al., полученные результаты следует принимать с осторожностью. Во-первых, пациенты в группе с ДТ не были рандомизированы для приема тиамин или плацебо, что приводит к отсутствию сопоставимости двух групп в исходных условиях. Во-вторых, авторы не предоставили информацию о характере интенсивного лечения, различия в котором могли оказать существенное влияние на полученные результаты. В-третьих, не

показано, привело ли введение тиамин к его увеличению в плазме через 24 ч. В-четвертых, размер выборки для группы с ДТ был весьма незначительным, что исключает доказательное заключение [32]. Н. Leite, L. De Lima считают, что определение тиамин в эритроцитах было бы более достоверным показателем ДТ у больных сепсисом, поскольку концентрация в плазме отражает лишь менее 5% тиамин в организме [25].

P. Marik et al. в ретроспективном исследовании применения витамина С, гидрокортизона и тиамин в интенсивной терапии у 47 септических больных установили значительную разницу в летальности между опытной (8,5%) и контрольной группой (40,4%). Авторы предполагают, что назначение данных препаратов может быть эффективным в предупреждении полиорганной недостаточности и снижении смертности пациентов с тяжелым сепсисом [34].

A. Moskowitz et al. в ретроспективном рандомизированном исследовании 60 больных с септическим шоком установили, что внутривенное введение тиамин приводило к статистически значимому снижению уровня креатинина и потребности в заместительной почечной терапии в опытной группе по сравнению с контрольной [8 (21%) против 1 (3%),  $p = 0,04$ ]. Это свидетельствовало об уменьшении сепсис-ассоциированного повреждения почек. Внутрибольничная летальность в обеих группах достоверно не различалась. Однако небольшой размер выборки и ретроспективный дизайн требуют дальнейших многоцентровых исследований для подтверждения почечно-протективной роли тиамин [35].

Таким образом, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют об отсутствии убедительных данных об эффективности тиамин в лечении сепсиса и септического шока, что вполне закономерно, ибо патогенез сепсис-индуцированной гиперпродукции лактата является многокомпонентным с преобладанием анаэробных механизмов [16, 35]. Действительно, несоответствие доставки и потребления кислорода, пониженная экстракция кислорода тканями вследствие нарушенной микроциркуляции и дисфункции митохондрий приводят к выраженной активации анаэробного метаболизма и шунтированию пирувата в направлении гиперпродукции лактата [9, 20]. Другие негипоксические механизмы, включающие повышение аэробного гликолиза и подавление пируват-дегидрогеназного комплекса вследствие системного воспаления, увеличение уровня натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, снижение клиренса лактата и, наконец, недостаточность тиамин могут также способствовать развитию гиперлактатемии у больных септическим шоком [25, 32].

Как правило, клиническая диагностика причины лактоацидоза у постели септического больного крайне затруднительна. Более того, лабораторное определение уровня тиамин не является широко доступным и занимает несколько дней, что суще-

ственно замедляет принятие решения при септическом шоке в плане адекватного лечения. Септический шок может иметь клинические проявления, аналогичные Шошину берибери, что может потребовать незамедлительно парентерального введения тиамин без ожидания его лабораторных анализов [25, 26]. Согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма, интенсивная терапия для всех пациентов с подозрением на ДТ должна включать прием тиамин от 100 до 300 мг в день в течение первых трех дней. Однако при необходимости дозировка тиамин может быть увеличена до 500 мг/день для пациентов с септическим шоком [44].

**Сердечная недостаточность и операция на сердце.** Тиамин как кофермент ПДГ участвует в окислительном метаболизме глюкозы и синтезе внутриклеточного АТФ [29]. Организм человека не может синтезировать тиамин или создать его значительные запасы и поэтому полностью зависит от его поступления извне. ДТ проявляется в виде сухой или влажной формы берибери-синдрома [12, 39]. Тиамин-дефицитное поражение сердечно-сосудистой системы проявляется сердечной слабостью, ретенцией натрия и воды, периферической вазодилатацией [6, 14]. Логично предположить, что ДТ у кардиологических пациентов может существенно ухудшить симптомы уже существующей СН. Доказано, что к факторам, увеличивающим риск развития ДТ у больных СН, относятся диуретик-индуцированная экскреция тиамин с мочой, тяжелая форма СН, повышенный базальный обмен, нарушение питания и пожилой возраст [1, 24, 48]. По данным разных авторов, распространенность ДТ у больных СН колеблется в широком диапазоне (от 3 до 91%), что обусловлено различием обследуемых больных и методов определения тиамин [43].

Так, S. Hanninen et al. в проспективном одноцентровом исследовании 150 пациентов установили, что ДТ имели 33% больных хронической СН по сравнению с 12% в контрольной группе ( $p = 0,007$ ). Показано, что даже малая доза тиамин (1,5 мг/день) у пациентов с ДТ была эффективна в отношении коррекции уровня тиамин [21].

В настоящее время имеется только два небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, в которых установлено, что применение тиамин у больных хронической СН статистически значимо повышало фракцию выброса левого желудочка, увеличивало диурез, натриурез и качество жизни [40, 42].

Единственное рандомизированное исследование 49 пациентов с острой СН показало, что внутривенное введение 100 мг тиамин не приводило к уменьшению одышки (через 4 ч); кроме того, не установлено снижения частоты госпитализации и ее продолжительности [45].

Определенный интерес представляют два недавних систематизированных обзора, которые подтверждают положительный эффект тиамин у больных

застойной СН на сократительную способность левого желудочка [14, 22]. Однако большинство анализируемых в них исследований имеют малую выборку и носят нерандомизированный характер.

Следовательно, на сегодняшний день отсутствуют многоцентровые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования, способные доказать прогностическую роль коррекции ДТ при СН. Тем не менее вышеприведенные данные свидетельствуют, что применение тиамин увеличивает фракцию выброса левого желудочка у больных хронической СН.

Известно, что операция на сердце сопровождается значительным оксидативным стрессом вследствие искусственного кровообращения, который приводит к повышению анаэробного метаболизма и увеличению уровня лактата [3, 4]. С другой стороны, увеличение продукции лактата может быть вызвано дефицитом аэробного метаболизма вследствие недостаточности тиамин, который активирует окислительное декарбоксилирование пирувата в ацетил-КоА [38, 49]. В соответствии с этим ряд авторов рассматривают кардиохирургическое вмешательство как проспективную «человеческую модель» критического заболелания в исследовании тиаминного статуса [5].

M. Donnino et al. в проспективном наблюдательном исследовании 15 больных ИБС показали достоверное снижение уровня тиамин через 24 ч после аортокоронарного шунтирования по сравнению с исходными данными. Однако обследуемые не соответствовали статусу критических больных. Тем не менее полученные данные свидетельствуют, что даже у пациентов подобной категории операционный стресс может изменить тиаминный статус [18].

M. Berger et al. в проспективном рандомизированном исследовании 200 критических больных с полиорганной недостаточностью, включая кардиохирургических, оценивали эффективность применения нескольких антиоксидантных микронутриентов (100 мг тиамин) в течение 5 дней. Установлено, что антиоксидантная терапия не предотвращала развитие органных дисфункций, однако приводила к снижению системного воспалительного ответа, в том числе после операции на сердце [7].

L. Andersen et al. в проспективном исследовании 14 кардиохирургических больных установили выраженное снижение активности и содержания ПДГ на 6-е сут после операции. Восемь пациентов после операции имели ДТ по сравнению с дооперационными показателями. Показатели тиамин и ПДГ имели прямую зависимость во всех точках обследования. Уровень лактата крови после операции имел обратную связь с содержанием тиамин [5].

Два недавних рандомизированных плацебо-контролируемых исследования выполнены у 30 и 64 кардиохирургических пациентов с основной конечной точкой – уровень лактата крови после операции. Доза тиамин в первом исследовании составила 300 мг до операции, во втором – 200 мг до и после опе-

рации. В обоих исследованиях установлено отсутствие различий в показателях лактата или клинических исходах между пациентами, получавшими тиамин или плацебо. Характерно, что более высокие уровни тиамина наблюдали в группе пациентов, получавших тиамин, в обоих исследованиях [3, 30].

Вероятно, что для объективной оценки лечебной и прогностической роли коррекции ДТ у кардиохирургических пациентов необходимы более масштабные рандомизированные исследования с включением пациентов высокого риска, с тщательным предоперационным скринингом тиамина и использованием информативных методов определения его концентраций.

**Методы определения тиамина.** Лечебный эффект лечения тиамином до сих пор обсуждается с отсутствием консенсуса в отношении групп обследуемых пациентов, дозировок тиамина и продолжительности лечения. Эти разногласия обусловлены различием результатов вследствие несогласованности лабораторных методологий. Координационное соглашение о роли тиаминовых соединений у критических больных может быть достигнуто только с доказательством информативности лабораторных методов для определения тиамина. Это достижение путем стандартизации методов количественной оценки тиамина, включая принятие сертифицированного эталонного материала и аналитического способа, а также референсных интервалов, в том числе для пола, национальности и возраста [9].

Лабораторные исследования для выявления ДТ включают определение концентраций тиамина в плазме крови, экскреции тиамина с мочой, активности транскетолазы в эритроцитах, ТПФ в эритроцитах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [47].

Наиболее надежный метод – это определение активности транскетолазы в эритроцитах крови. Простое определение активности транскетолазы не имеет диагностического значения. ДТ можно заподозрить, если при добавлении ТПФ активность фермента повышается более чем на 15% [43]. Определение ТПФ в эритроцитах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии – более чувствительный метод, чем все предыдущие. Однако высокая стоимость и продолжительность этого теста затрудняют его применение в клинической практике [31]. Другим способом подтверждения диагноза является оценка эффективности лечения тиамином. Характерно, что при сердечно-сосудистой форме берибери улучшение наступает очень быстро. Артериальное давление и частота сердечных сокращений нормализуются в течение 12 ч, а диурез и размеры сердца – в течение 1–2 сут после начала терапии [12, 32]. Предполагаемый авитами-

ноз В<sub>1</sub> лечат тиамином в течение нескольких дней по 100–300 мг в сутки парентерально [44]. На сегодняшний день оценка эффективности лечения тиамином является наиболее эффективным методом подтверждения диагноза ДТ в клинической практике [20, 44], тем более что побочные эффекты тиамина возникают крайне редко, даже при употреблении его больших доз (выше 100 мг/сут). Поэтому при подозрении на ДТ рекомендуют его незамедлительную заместительную терапию особенно у больных в критическом состоянии, не требуя обязательного лабораторного подтверждения [44].

## Заключение

Критическое состояние больных сопровождается значительным оксидативным стрессом, который приводит к повышенному анаэробному метаболизму и вторичному увеличению уровня лактата. С другой стороны, больные в критическом состоянии могут иметь ДТ, сопровождающийся замедлением трансформации пирувата в ацетил-КоА, снижением клеточного потребления кислорода (аэробного метаболизма) и увеличением продукции лактата. Следовательно, гиперлактатемия у больных в критическом состоянии может быть следствием оксидативного стресса и/или нарушения утилизации кислорода в митохондриальном окислении вследствие недостаточности тиамина. В настоящее время нет четких доказательств того, что все больные в критическом состоянии имеют ДТ и риск развития тиамин-дефицитных осложнений. Поэтому исследование тиамин-дефицита у больных в критическом состоянии имеет важное значение. Терапевтический эффект лечения тиамином до сих пор обсуждается с отсутствием консенсуса в отношении групп пациентов, дозировок тиамина и продолжительности лечения. Тем не менее очевидно, что существует определенная связь между развитием ДТ и ухудшением состояния больных, хотя это нуждается в дальнейшем подтверждении. Важно, что это доказательство будет иметь первостепенное значение для включения тиамина в основные протоколы лечения в ОРИТ. Отметим, что единое мнение о применении тиамина для профилактики его дефицита у больных в критическом состоянии отсутствует, что, вероятно, связано с недостатком клинических доказательств эффективности. Безусловно, для успешной диагностики и прогнозирования клинических исходов, связанных с ДТ, необходимы количественная оценка общего статуса тиамина, универсальные референсные интервалы для здоровой популяции и ожидаемые значения для расстройств, связанных с ДТ. Однако для осуществления этого необходима стандартизация методик определения тиамина.

**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. Allard M., Jeejeebhoy K., Sole M. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure // *Heart Fail Rev.* – 2006. – Vol. 11. – P. 75–82.
2. Amrein K., Ribitsch W., Otto R. et al. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. 457.
3. Andersen L. W., Holmberg M. J., Berg K. M. et al. Thiamine as an adjunctive therapy in cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 1–11.
4. Andersen L. W., Holmberg M. J., Doherty M. et al. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1454–1460.
5. Andersen L., Liu X., Peng T. et al. Pyruvate dehydrogenase activity and quantity decreases after coronary artery bypass grafting: a prospective observational study // *Shock.* – 2015. – Vol. 43. – P. 250–254.
6. Bakker S., Leunissen K. Hypothesis on cellular ATP depletion and adenosine release as causes of heart failure and vasodilatation in cardiovascular beriberi // *Med. Hypotheses.* – 1995. – Vol. 45. – P. 265–267.
7. Berger M. M., Soguel L., Shenkin A. et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. R101.
8. Bettendorff L. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role // *Metab. Brain. Dis.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1069–1082.
9. Collie J. T., Greaves R. F., Jones O. A. H. et al. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2017. – Apr 22. – DOI 10.1515/cclm-2017-0054 [Epub ahead of print].
10. Costa N. A., Gut A. L., de Souza Dorna M. et al. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29. – P. 249–252.
11. Cruickshank A. M., Telfer A. B., Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill // *Intens. Care Med.* – 1988. – Vol. 14. – P. 384–387.
12. Dabar G., Harmouche C., Habr B. et al. Shoshin Beriberi in Critically Ill patients: case series // *Nutr. J.* – 2015. – Vol. 14. – P. 51.
13. Depeint F., Bruce W., Shangari N. et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism // *Chem. Biol. Interact.* – 2006. – Vol. 16. – P. 94–112.
14. Dinicolantonio J. J., Lavie C. J., Niaz A. K. et al. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: Systematic review and metanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Ochsner. J.* – 2013. – Vol. 13. – P. 495–499.
15. Dinicolantonio J. J., Niaz A. K., Lavie C. J. et al. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: A review of the literature // *Congest. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 19. – P. 214–222.
16. Donnino M. W., Andersen L. W., Chase M. et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – P. 360–367.
17. Donnino M. W., Camey E., Cocchi M. N. et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis // *J. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 25. – P. 576–581.
18. Donnino M. W., Cocchi M. N., Smithline H. et al. Coronary artery bypass graft surgery depletes plasma thiamine levels // *Nutrition.* – 2010. – Vol. 26. – P. 133–136.
19. Donnino M. W., Vega J., Miller J. et al. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know // *Ann. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 50. – P. 715–721.
20. Gubler C. J. Thiamine / In: *Handbook of Vitamins* / Ed. L. J. Machlin. – New York: Marcel Dekker, 1991. – P. 233–281.
21. Hanninen S. A., Darling P. C., Sole M. J. et al. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 354–361.
22. Jain A., Mehta R., Al-Ani M. et al. Determining the role of thiamine deficiency in systolic heart failure: A meta-analysis and systematic review // *J. Card. Fail.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1000–1007.
23. Kohlmeire M. Water-soluble vitamins and nonnutrients / *Nutrient metabolism: structures, functions and genes* / Ed. L. R. McDowell. – 2nd ed. Oxford: Academic Press, 2015. – P. 580–589.
24. Krim S. R., Campbell P., Lavie C. J. et al. Micronutrients in chronic heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2013. – Vol. 10. – P. 46–53.
1. Allard M., Jeejeebhoy K., Sole M. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure. *Heart Fail Rev.*, 2006, vol. 11, pp. 75–82.
2. Amrein K., Ribitsch W., Otto R. et al. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, pp. 457.
3. Andersen L.W., Holmberg M.J., Berg K.M. et al. Thiamine as an adjunctive therapy in cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, pp. 1–11.
4. Andersen L.W., Holmberg M.J., Doherty M. et al. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2015, vol. 29, pp. 1454–1460.
5. Andersen L., Liu X., Peng T. et al. Pyruvate dehydrogenase activity and quantity decreases after coronary artery bypass grafting: a prospective observational study. *Shock*, 2015, vol. 43, pp. 250–254.
6. Bakker S., Leunissen K. Hypothesis on cellular ATP depletion and adenosine release as causes of heart failure and vasodilatation in cardiovascular beriberi. *Med. Hypotheses*, 1995, vol. 45, pp. 265–267.
7. Berger M.M., Soguel L., Shenkin A. et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit. Care*, 2008, 12, pp. R101.
8. Bettendorff L. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role. *Metab. Brain. Dis.*, 2014, vol. 29, pp. 1069–1082.
9. Collie J.T., Greaves R.F., Jones O.A.H. et al. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017, Apr 22, DOI 10.1515/cclm-2017-0054 [Epub ahead of print].
10. Costa N.A., Gut A.L., de Souza Dorna M. et al. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J. Crit. Care*, 2014, vol. 29, pp. 249–252.
11. Cruickshank A.M., Telfer A.B., Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intens. Care Med.*, 1988, vol. 14, pp. 384–387.
12. Dabar G., Harmouche C., Habr B. et al. Shoshin Beriberi in Critically Ill patients: case series. *Nutr. J.*, 2015, vol. 14, pp. 51.
13. Depeint F., Bruce W., Shangari N. et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem. Biol. Interact.*, 2006, vol. 16, pp. 94–112.
14. Dinicolantonio J.J., Lavie C.J., Niaz A.K. et al. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: Systematic review and metanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Ochsner. J.*, 2013, vol. 13, pp. 495–499.
15. Dinicolantonio J.J., Niaz A.K., Lavie C.J. et al. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: A review of the literature. *Congest. Heart Fail.*, 2013, vol. 19, pp. 214–222.
16. Donnino M.W., Andersen L.W., Chase M. et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, pp. 360–367.
17. Donnino M.W., Camey E., Cocchi M.N. et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J. Crit. Care*, 2010, vol. 25, pp. 576–581.
18. Donnino M.W., Cocchi M.N., Smithline H. et al. Coronary artery bypass graft surgery depletes plasma thiamine levels. *Nutrition*, 2010, vol. 26, pp. 133–136.
19. Donnino M.W., Vega J., Miller J. et al. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann. Emerg. Med.*, 2007, vol. 50, pp. 715–721.
20. Gubler C.J. Thiamine. In: *Handbook of Vitamins*. Ed. L.J. Machlin. New York, Marcel Dekker Publ., 1991, pp. 233–281.
21. Hanninen S.A., Darling P.C., Sole M.J. et al. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, pp. 354–361.
22. Jain A., Mehta R., Al-Ani M. et al. Determining the role of thiamine deficiency in systolic heart failure: A meta-analysis and systematic review. *J. Card. Fail.*, 2015, vol. 21, pp. 1000–1007.
23. Kohlmeire M. Water-soluble vitamins and nonnutrients. *Nutrient metabolism: structures, functions and genes*. Ed. L.R. McDowell, 2nd ed., Oxford, Academic Press Publ., 2015, pp. 580–589.
24. Krim S.R., Campbell P., Lavie C.J. et al. Micronutrients in chronic heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2013, vol. 10, pp. 46–53.

25. Leite H. P., de Lima L. F. Metabolic resuscitation in sepsis: a necessary step beyond the hemodynamic? // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8. – P. E552–E557.
26. Leite H. P., De Lima L. F. Thiamine (vitamin b1) deficiency in intensive care: physiology, risk factors, diagnosis, and treatment / In: *Diet and Nutrition in Critical Care* / Ed. R. Rajendram, V. Preedy, V. Patel. – New York: Springer Sciences, 2015 – P. 959–972.
27. Leslie D., Gheorghiad M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 1248–1250.
28. Lima L. F., Leite H. P., Taddei J. A. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93. – P. 57–61.
29. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine and its derivatives // *Evid. Based. Complement Alternat. Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. 49–59.
30. Luger M., Hiesmayr M., Kopple P. et al. Influence of intravenous thiamine supplementation on blood lactate concentration prior to cardiac surgery: a double-blinded, randomised controlled pilot study // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 543–548.
31. Lynch P. L., Young I. S. Determination of thiamine by high-performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. A.* – 2000 – Vol. 881. – P. 267–284.
32. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8 – P. 1062–1066.
33. Manzanares W., Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2011. – Vol. 14. – P. 610–617.
34. Marik P., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study // *Chest.* – 2017. – Vol. 151. – P. 1229–1238.
35. Moskowitz A., Andersen L. W., Cocchi M. N. et al. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. A secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14. – P. 737–741.
36. Moskowitz A., Graver A., Giberson T. al. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29. – P. e5–e8.
37. Mukunda B. N. Lactic acidosis caused by thiamine deficiency in a pregnant alcoholic patient // *Am. J. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 317. – P. 261–262.
38. Patel M. S., Korotchkina L. G. Regulation of the pyruvate dehydrogenase complex // *Biochem. Soc. Trans.* – 2006. – Vol. 34. – P. 217–222.
39. Rao S., Chandak G. Cardiac beriberi: Often a missed diagnosis // *J. Trop. Pediatr.* 2010. – Vol. 56. – P. 284–285.
40. Schoenenberger A. W., Schoenenberger-Berzins R., der Maur C. et al. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study // *Clin. Res. Cardiol.* – 2012. – Vol. 101. – P. 159–164.
41. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: A pilot study // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P. 151–155.
42. Shimon I., Almog S., Vered Z. et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98. – P. 485–490.
43. Sica D. A. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure // *Congest. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 13. – P. 244–247.
44. Singer P., Berger M., Van den Berghe G. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care // *Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 28. – P. 387–400.
45. Smithline H. A. Thiamine for the treatment of acute decompensated heart failure // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 25. – P. 124–126.
46. Sriram K., Manzanares W., Joseph K. Thiamine in nutrition therapy // *Nutr. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 27. – P. 41–50.
47. Tashirova O., Ramenskaya G., Vlasov A. et al. Development and validation of an LC/MS methods for quantitative determination of thiamine in blood plasma // *Pharm. Chem. J.* – 2013. – Vol. 46 – P. 742–744.
48. Wilcox C. S. Do diuretics cause thiamine deficiency? // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134. – P.192–193.
49. Wooley J. A. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure // *Nutr. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 23. – P. 487.
25. Leite H.P., de Lima L.F. Metabolic resuscitation in sepsis: a necessary step beyond the hemodynamic? *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, pp. E552–E557.
26. Leite H.P., De Lima L.F. Thiamine (vitamin b1) deficiency in intensive care: physiology, risk factors, diagnosis, and treatment. In: *Diet and Nutrition in Critical Care*. Ed. R. Rajendram, V. Preedy, V. Patel. New York, Springer Sciences Publ., 2015, pp. 959-972.
27. Leslie D., Gheorghiad M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? *Am. Heart J.*, 1996, vol. 131, pp. 1248-1250.
28. Lima L.F., Leite H.P., Taddei J.A. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, vol. 93, pp. 57-61.
29. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine and its derivatives. *Evid. Based. Complement Alternat. Med.*, 2006, vol. 3, pp. 49-59.
30. Luger M., Hiesmayr M., Kopple P. et al. Influence of intravenous thiamine supplementation on blood lactate concentration prior to cardiac surgery: a double-blinded, randomised controlled pilot study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015, vol. 32, pp. 543-548.
31. Lynch P.L., Young I.S. Determination of thiamine by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.*, 2000, vol. 881, pp. 267-284.
32. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient!. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, pp. 1062-1066.
33. Manzanares W., Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2011, vol. 14, pp. 610-617.
34. Marik P., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*, 2017, vol. 151, pp. 1229-1238.
35. Moskowitz A., Andersen L.W., Cocchi M.N. et al. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. A secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, pp. 737-741.
36. Moskowitz A., Graver A., Giberson T. al. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis. *J. Crit. Care*, 2014, vol. 29, pp. e5–e8.
37. Mukunda B.N. Lactic acidosis caused by thiamine deficiency in a pregnant alcoholic patient. *Am. J. Med. Sci.*, 1999, vol. 317, pp. 261-262.
38. Patel M.S., Korotchkina L.G. Regulation of the pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006, vol. 34, pp. 217-222.
39. Rao S., Chandak G. Cardiac beriberi: Often a missed diagnosis. *J. Trop. Pediatr.*, 2010, vol. 56, pp. 284-285.
40. Schoenenberger A.W., Schoenenberger-Berzins R., der Maur C. et al. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Clin. Res. Cardiol.*, 2012, vol. 101, pp. 159-164.
41. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: A pilot study. *Am. J. Med.*, 1991, vol. 91, pp. 151-155.
42. Shimon I., Almog S., Vered Z. et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am. J. Med.*, 1995, vol. 98, pp. 485-490.
43. Sica D.A. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest. Heart Fail.*, 2007, vol. 13, pp. 244-247.
44. Singer P., Berger M., Van den Berghe G. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.*, 2009, vol. 28, pp. 387-400.
45. Smithline H.A. Thiamine for the treatment of acute decompensated heart failure. *Am. J. Emerg. Med.*, 2007, vol. 25, pp. 124-126.
46. Sriram K., Manzanares W., Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr. Clin. Pract.*, 2012, vol. 27, pp. 41-50.
47. Tashirova O., Ramenskaya G., Vlasov A. et al. Development and validation of an LC/MS methods for quantitative determination of thiamine in blood plasma. *Pharm. Chem. J.*, 2013, vol. 46, pp. 742-744.
48. Wilcox C.S. Do diuretics cause thiamine deficiency? *J. Lab. Clin. Med.*, 1999, vol. 134, pp.192–193.
49. Wooley J.A. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *Nutr. Clin. Pract.*, 2008, vol. 23, pp. 487.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ  
630055, г. Новосибирск, ул. Режунинская, 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

**Дерягин Михаил Николаевич**

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

**Абубакиров Марат Николаевич**

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

**Фоминский Евгений Васильевич**

кандидат медицинских наук,  
врач анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: evfominskiy@gmail.com

**Непомнящих Валерий Анатольевич**

доктор медицинских наук,  
врач анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: nepomna57@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

**Mikhail N. Deryagin**

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

**Marat N. Abubakirov**

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

**Evgeny V. Fominskiy**

Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
E-mail: evfominskiy@gmail.com

**Valery A. Nepomnyashchikh**

Doctor of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
E-mail: nepomna57@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-82-90

## ОСОБЕННОСТИ НАСТРОЙКИ УРОВНЯ ПДКВ У ПАЦИЕНТОВ С ОРДС И ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А. В. ОШОРОВ<sup>1</sup>, А. А. ПОЛУПАН<sup>1</sup>, А. С. БУСАНКИН<sup>2</sup>, Н. Ю. ТАРАСОВА<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, Россия<sup>2</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

В обзоре литературы представлены современные подходы к лечению пациентов с острым повреждением мозга и наличием внутричерепной гипертензии, осложненным развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Освещены этапы эволюции вентиляционной стратегии у пациентов с ОРДС. Показано влияние повышения внутригрудного давления при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на параметры системной гемодинамики. Приведены данные о том, как меняются венозный возврат и артериальное давление. Даны современные представления о взаимосвязи механики легких и центральной гемодинамики и влиянии этих факторов на церебральную гемодинамику. Кратко затронуты представления о внутричерепном давлении и церебральном комплаенсе.

В публикации приведены результаты современных исследований об особенностях оптимизации положительного давления конца выдоха (ПДКВ) у пациентов при сочетании острого церебрального повреждения, осложненного внутричерепной гипертензией и развитием ОРДС. Выполнено большое количество работ, посвященных оптимизации ИВЛ при ОРДС, но в настоящее время нельзя сделать однозначный вывод об уровне безопасного значения ПДКВ при наличии внутричерепной гипертензии.

Авторы статьи разделяют мнение о необходимости дальнейших проспективных рандомизированных исследований и необходимости использования расширенного мультипараметрического церебрального мониторинга при наличии сочетанной патологии легких и головного мозга.

**Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, положительное давление конца выдоха, внутричерепное давление, внутричерепная гипертензия, отек мозга

**Для цитирования:** Ошоров А. В., Полупан А. А., Бусанкин А. С., Тарасова Н. Ю. Особенности настройки уровня ПДКВ у пациентов с ОРДС и внутричерепной гипертензией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 82-90. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-82-90

## SPECIFIC FEATURES OF PEEP ADJUSTMENT IN THE PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND INTRACRANIAL HYPERTENSION

A. V. OSHOROV<sup>1</sup>, A. A. POLUPAN<sup>1</sup>, A. S. BUSANKIN<sup>2</sup>, N. YU. TARASOVA<sup>3</sup><sup>1</sup>Burdenko National Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia<sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The literature review describes current approaches to management of patients with acute cerebral lesions and intracranial hypertension, complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS).

It presents the stages of ventilation strategy evolution in patients with ARDS. The effect of the increase in intrathoracic pressure on system hemodynamics parameters during artificial pulmonary ventilation (APV) is demonstrated. The data on changes in venous return and arterial pressure are presented. The review describes the current understanding of the correlation between pulmonary mechanics and central hemodynamics and effect of these factors on cerebral hemodynamics. The brief description of intracranial tension and cerebral compliance is given.

The publication presents the results of up-to-date studies on specific parameters of PEEP optimization in the patients with concurrent acute cerebral lesions, intracranial hypertension, and development of ARDS. Numerous studies were devoted to optimization of APV in case of ARDS, but currently one can not unambiguously conclude about the safe level of PEEP if there is intracranial hypertension.

The authors of the article agree with the opinion that more prospective randomized studies are needed and advanced multi-parameter cerebral monitoring is required in case of concurrent pulmonary and cerebral disorders.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, positive end expiration pressure, intracranial pressure, intracranial hypertension, cerebral edema

**For citations:** Oshorov A. V., Polupan A. A., Busankin A. S., Tarasova N. Yu. Specific features of PEEP adjustment in the patients with acute respiratory distress syndrome and intracranial hypertension. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 82-90. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-82-90

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы, которое приводит к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры и уменьшения массы аэрированной легочной ткани [1]. Основной целью терапии ОРДС является поддержание

адекватного газообмена у пациента, что достигается проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При ОРДС возникает массовое коллабирование альвеол вследствие их воспалительного отека [22]. Поэтому цели современной вентиляционной стратегии включают расправление спавшихся альвеол (рекрутмент-маневр), установку адекватного уровня положительного давления конца выдоха (ПДКВ), достаточного для поддержания их в открытом состоянии, и проведение вентиляции лег-

ких с использованием малых дыхательных объемов для предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких [14].

Применение этой стратегии может быть затруднено у пациентов нейрохирургического профиля, поскольку в данном случае респираторная терапия ОРДС проводится на фоне острой церебральной патологии с развитием отека мозга и внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Чаще всего это пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ), аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (САК), внутричерепными кровоизлияниями нетравматической этиологии, острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (ОНМК). Основой лечения таких пациентов является коррекция ВЧГ. ВЧГ приводит к снижению церебрального перфузионного давления (ЦПД) и ухудшению мозгового кровотока, а также может вызвать вклинение головного мозга с последующим летальным исходом.

Многие специалисты считают, что применение ПДКВ может привести к повышению внутричерепного давления (ВЧД). Поэтому при проведении ИВЛ у нейрохирургических пациентов врачи стараются устанавливать минимально возможный уровень ПДКВ. Однако при развитии ОРДС для обеспечения адекватной оксигенации зачастую требуется выставлять высокий уровень ПДКВ, что грозит усугублением ВЧГ и ухудшением состояния головного мозга пациента. Это противоречие существенно усложняет выбор параметров респираторной поддержки у пациентов с ОРДС и внутричерепной патологией.

Данный обзор посвящен исследованию вентиляционных стратегий для обеспечения респираторной поддержки подобных пациентов.

**ОРДС и стратегии вентиляции легких.** Основой современного лечения ОРДС остается проведение протективной инвазивной ИВЛ. Показано, что вентиляция малыми объемами достоверно снижает смертность, а также длительность проведения ИВЛ [8]. Современные рекомендации по лечению ОРДС указывают, что величина дыхательного объема должна составлять 6–8 мл/кг идеальной массы тела, а давление плато ( $P_{plat}$ ) < 30 см водн. ст. [1].

При ОРДС большая часть альвеол находится в коллабированном состоянии. Таким образом, воздух поступает только в вентилируемую часть легких. Результатом этого являются гипоксия, гиперкапния, а также высокая вероятность баротравмы. Коллабированные участки легких могут расправляться на высоте вдоха, однако при выдохе они будут спадаться вновь, что приводит к ателектотравме. Из этого следует, что для эффективной вентиляции необходимо максимально расправить коллабированные участки легких, а после этого не позволять им снова спадаться. Для этого выполняется рекрутмент-маневр с последующим подбором адекватного ПДКВ.

Суть рекрутмент-маневра заключается во временном повышении транспульмонального давления для расправления коллабированных альвеол и

максимального увеличения функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) [27]. Ниже представлены наиболее популярные из них [39].

1. Установка постоянного давления в дыхательных путях (ДП) на определенный промежуток времени ("sustained inflation").

2. Ступенчатое повышение давления в ДП с последующим возвратом к установленному уровню ПДКВ.

3. Временный перевод в режим вентиляции с контролем по давлению (PCV) с высоким инспираторным давлением ( $P_{insp}$ ) [10].

4. Несколько принудительных вдохов с высоким объемом в режиме вентиляции контроля по объему (VCV) [36].

Вторым важным этапом респираторной поддержки при ОРДС является подбор адекватного уровня ПДКВ. В идеале он должен быть минимально возможным для поддержания рекрутированных альвеол в расправленном состоянии [20]. Существуют несколько основных способов подбора ПДКВ при ОРДС. Как и среди методов проведения рекрутмент-маневра, не существует единого мнения о том, какой из этих способов настройки ПДКВ лучше.

*Протокол ARDSnet* предложен в 2000 г. в крупном мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании [8]. По данному протоколу пациенту с заданным дыхательным объемом для достижения целевых параметров оксигенации ( $PaO_2 = 55–80$  мм рт. ст.) предлагалось изменять ПДКВ и фракцию кислорода на вдохе ( $FiO_2$ ) согласно таблице, в которой каждому значению  $FiO_2$  соответствовал определенный уровень ПДКВ.

Достоинством такого способа подбора ПДКВ является легкость его понимания и применения, однако он не учитывает индивидуальные особенности легочной механики пациента, в результате чего пациент с нерекрутабельными легкими может получать достаточно высокий ПДКВ, что приведет к перерастяжению неколлабированных участков легких и к баротравме.

*Метод Brochard/Mercat* предложен в 2008 г. в многоцентровом рандомизированном исследовании ExPress [32]. Сравнивали две группы пациентов, при этом в обеих группах использовали дыхательный объем 6 мл/кг и целевыми параметрами оксигенации были  $PaO_2 \geq 55$  мм рт. ст. и  $SpO_2 \geq 88\%$ . Различия заключались в способе подбора ПДКВ: в одной группе использовали умеренный уровень ПДКВ 5–9 см водн. ст., в другой группе пациентов устанавливали ПДКВ до достижения  $P_{plat}$  28–30 см водн. ст., так как считается, что  $P_{plat}$  28–30 см водн. ст. является максимальным безопасным уровнем давления для альвеол при ОРДС [6].

В результате стратегия подбора ПДКВ до достижения  $P_{plat}$  28–30 см водн. ст. позволила снизить длительность проведения ИВЛ, улучшить параметры легочной механики и оксигенации, однако снижения летальности при использовании данного метода настройки ПДКВ не наблюдалось.

*Настройка ПДКВ по кривой давление–объем (P–V).* Данный метод основан на анализе статической или квазистатической петли давление–объем [17]. Квазистатическая кривая давление/объем (кривая P–V) графически отражает соотношение давления и объема легких (т. е. изменение комплаенса системы дыхания) при вдувании газа в легкие и опорожнении легких с низкой скоростью потока (не более 10 л/мин или изменение давления 2–3 см водн. ст./с) [37].

На данной кривой различают две точки перегиба: нижнюю (low inflection point – LIP) и верхнюю (upper inflection point – UIP). Считается, что LIP соответствует уровню давления, при котором открываются коллабированные альвеолы, а UIP – уровню давления, при котором возникает перерастяжение альвеол [22]. Соответственно, рекомендуется устанавливать уровень ПДКВ на пару см водн. ст. выше нижней точки перегиба [38], что соответствует идее установки ПДКВ после рекрутмента.

К недостаткам метода относится необходимость седации либо полной миорелаксации пациента [23], нижняя точка перегиба определяется не у всех пациентов, что может затруднять выбор уровня ПДКВ. Помимо этого, LIP не является надежным показателем уровня давления, при котором ФОЕ легких максимальна [2, 24]. LIP является точкой, при которой только начинается рекрутирование альвеол. Это означает, что на выдохе при таком способе настройки часть альвеол все равно будет спадаться, что приведет к ателектотравме [2].

*Метод нисходящего титрования ПДКВ.* Модификацией вышеописанного способа настройки ПДКВ по кривой P–V послужил метод нисходящего титрования ПДКВ, то есть снижение изначально высокого ПДКВ (маневр рекрутирования альвеол) до достижения максимального статического комплаенса легких (Cst) при постоянном дыхательном объеме (Vt) или постоянном инспираторном давлении [24]. Избыточное ПДКВ приводит к снижению Cst из-за перерастяжения легких, в случае неадекватно низкого ПДКВ снижение Cst происходит вследствие коллапса альвеол. Необходимо выбрать ПДКВ, при котором величина Cst имеет максимальное значение.

На сегодняшний день существует не так много работ, оценивающих эффективность данного метода [44]. Эти работы являются одноцентровыми, помимо этого, в них отличается методика проведения нисходящего титрования ПДКВ. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы можно было сделать какие-то четкие выводы об эффективности и целесообразности данного метода.

*Настройка ПДКВ по транспульмональному давлению*

Транспульмональное давление (Ptp) – это разница между альвеолярным и плевральным давлениями. Оно отражает градиент давлений, за счет которого альвеолы растягиваются на вдохе и спадаются

на выдохе. Во избежание баро- и ателетротравмы вентиляция должна осуществляться в безопасном диапазоне транспульмонального давления [40]. Давление, измеренное с помощью пищевода датчика, отражает внутриплевральное давление [13, 33], в то время как кривая транспульмонального давления строится на разнице между альвеолярным и внутрипищеводным давлением.

Одна из ранних работ по исследованию эффективности использования Ptp при ОРДС проведена в 2008 г. [43]. В данном исследовании ПДКВ настраивали так, чтобы транспульмональное давление на выдохе было в диапазоне от 0 до 10 см водн. ст., а на вдохе не превышало 25 мм водн. ст. Это привело к значительному улучшению параметров легочной механики (комплаенса) и оксигенации (соотношение P/F). Разницы в 28-дневной смертности, однако, не выявлено. В настоящее время та же рабочая группа запустила крупное многоцентровое исследование с целью уточнения влияния этой стратегии вентиляции на исход заболевания [18].

У метода существует несколько недостатков. Во-первых, не определен оптимальный уровень экспираторного и инспираторного транспульмонального давления. Во-вторых, метод требует установки пищевода датчика, который, в свою очередь, может смещаться и искажать результаты [28].

*Внутричерепное давление.* ВЧД – результирующее давление, оказываемое содержимым черепа на его стенку, то есть это равномерно распределяемое давление внутри полости черепа. Согласно доктрине Монро – Келли, общий внутричерепной объем, который занимает вещество мозга, кровь, находящаяся в кровеносных сосудах, и ликвор, является постоянным. Увеличение любого из этих компонентов либо появление дополнительного объемного компонента, например опухоли или гематомы, неминуемо приведет к уменьшению других. Такое перераспределение внутричерепных компонентов позволяет адаптироваться к условиям нахождения в ригидной черепной коробке. Однако при истощении механизмов компенсации увеличение объема любого из компонентов внутричерепного содержимого приведет к повышению ВЧД. Однако концепция Монро – Келли не учитывает градиент давлений, который неминуемо возникает при появлении масс-эффекта, и некоторые анатомические особенности головного мозга и полости черепа.

Между внутричерепным объемом и ВЧД существует нелинейная зависимость. График изменения ВЧД в ответ на увеличение внутричерепного объема называется кривой «церебрального комплаенса» и представляет логистическую кривую с тремя различными участками. На начальном участке кривой «давление–объем» благодаря компенсаторным резервам значительного роста ВЧД в ответ на увеличение объема не возникает. В основном это происходит вследствие оттока венозной крови и ликвора из полости черепа в спинномозговой канал. Именно венозная система головного мозга играет основную

роль в регуляции ВЧД, хотя ликворосодержащие пространства находятся с ней в тесных взаимоотношениях [4].

Это связано с тем, что ликвор синтезируется относительно медленно и стабильно, примерно со скоростью 0,35 мл/мин, что является несущественным по сравнению с постоянным притоком и оттоком крови, так как в покое мозг получает 15% сердечного выброса (СВ), что составляет примерно 700 мл/мин. Известно, что кровь занимает 100–130 мл внутричерепного объема, ликвор – около 75 мл. Несмотря на то что дренирование ликвора и может уменьшить ВЧД, его накопление редко является ведущей причиной гипертензии при острой патологии, например при ЧМТ [46].

При истощении механизмов компенсации церебральный комплаенс снижается, в результате чего в ответ на даже незначительное увеличение внутричерепного объема отмечается выраженный рост ВЧД. На данном этапе необходимо предпринимать неотложные мероприятия по коррекции ВЧД, иначе развивается фаза окончательного срыва механизмов ауторегуляции, ВЧД критически повышается, наступают необратимые изменения головного мозга – ишемия, дислокация и вклинение [26].

*Значения ВЧД.* Нормальные значения ВЧД зависят от возраста, положения тела и клинического состояния человека. Общепринятыми нормальными границами ВЧД для взрослого человека в состоянии покоя на спине считается 5–15 мм рт. ст. [12].

Значения ВЧД 15–25 мм рт. ст. в целом считаются повышенными, однако многое зависит от конкретной патологии. Например, при гидроцефалии показанием для начала терапии является ВЧД выше 15 мм рт. ст., а при ЧМТ агрессивное лечение начинается при ВЧД выше 20–25 мм рт. ст. [15, 16]. В последних международных рекомендациях The Brain Trauma Foundation пороговое значение ВЧД у больных с ЧМТ составляет 22 мм рт. ст. [12].

ВЧГ приводит к церебральной ишемии, так как происходят снижение перфузии головного мозга, нарушение мозгового кровотока и дислокации структур мозга, что может привести к различным видам вклинения и летальному исходу. Не существует единого порогового значения ВЧД, при котором у конкретного пациента произойдет ишемия или вклинение, все это индивидуально и во многом зависит от церебрального комплаенса [42]. Причем развитие дислокации и вклинения возможно и при ВЧД менее 20 мм рт. ст., поэтому для принятия решения в клинической практике необходима комплексная оценка неврологического статуса, данных нейровизуализации и значений ВЧД.

*Влияние ПДКВ на ВЧД.* Подбор адекватного ПДКВ может значительно улучшить оксигенацию крови и, следовательно, обеспечить адекватную доставку кислорода к головному мозгу, тем самым предупреждая его вторичное повреждение.

Однако существует мнение, что ПДКВ и рекрутмент-маневры могут повышать ВЧД, тем самым

нарушать перфузию головного мозга. Во-первых, высокий уровень ПДКВ приводит к снижению венозного возврата за счет повышения давлений в правых отделах сердца. Это ведет к повышению центрального венозного давления (ЦВД) и затруднению венозного оттока от головного мозга. Во-вторых, увеличение ПДКВ может приводить к увеличению мертвого пространства и гиперкапнии и, как следствие, к вазодилатации сосудов головного мозга, что приводит к повышению ВЧД. В-третьих, высокий уровень ПДКВ может снижать СВ, тем самым снижая ЦВД и ухудшая кровоснабжение головного мозга. Таким образом, клиницист оказывается в сложной ситуации, в которой он вынужден балансировать между обеспечением адекватной оксигенации и предотвращением вторичных повреждений головного мозга.

Несмотря на то что четко документированных вентиляционных стратегий при ОРДС у пациентов с ВЧГ не существует [5], влияние ПДКВ на ВЧД изучается достаточно длительное время, однако результаты исследований являются противоречивыми.

В 1977 г. Е. А. Frost et al. провели небольшое исследование [19] на 7 пациентах с ЧМТ и гипоксемической дыхательной недостаточностью, которым постепенно повышали ПДКВ до 40 см водн. ст. включительно и измеряли уровень АД, ЦВД и давление заклинивания в левом желудочке (ДЗЛК), а также газы крови и сердечный СВ. В результате повышение ПДКВ до 20 см водн. ст. не вызвало значимых изменений ВЧД, хотя ЦВД выросло с 1 до 24 см водн. ст., а СВ остался прежним. До 40 см водн. ст. ПДКВ повысили только у 2 пациентов на 15 мин и также не нашли статистически значимого повышения ВЧД. Также в исследовании оценивали уровень церебрального комплаенса пациентов путем расчета индекса PVI (pressure-volume index). Сниженным церебральный комплаенс считали при значении PVI < 10. ВЧД в ответ на экспозицию ПДКВ не изменялось вне зависимости от того, был ли церебральный комплаенс в норме или снижен.

Небольшая выборка пациентов, отсутствие данных об исходных параметрах легочной механики, об уровне волемии, а также о методах статистической обработки полученной информации делают затруднительной интерпретацию полученных результатов. Однако это исследование дало начало ряду работ, посвященных данной теме.

В 1978 г. Н. М. Shapiro et al. [41] провели схожее исследование у 12 пациентов с ЧМТ. Уровень ПДКВ в данной работе устанавливали в пределах 4–8 см водн. ст., однако даже при таком относительно низком ПДКВ отмечали значимое повышение ВЧД и снижение ЦВД у половины пациентов. Полученные результаты прямо противоречат данным исследования Е. А. Frost et al., однако в целом работа имеет аналогичные недостатки.

Более корректное исследование было проведено J. L. Aruzo et al. в 1977 г. [3]. В него включено 25 па-

циентов с ЧМТ, ПДКВ повышали до 10 см водн. ст. В работе оценивали упругость краниоспинального пространства пациента при помощи специального теста – VPR (volume-pressure response). Поскольку зависимость объем–давление для интракраниального пространства нелинейная, оценка изменения ВЧД на введение дополнительного объема при применении этого теста дает информацию о наличии резервного интракраниального объема [34]. При проведении теста в боковые желудочки пациента вводили 1 мл раствора Рингера и оценивали изменение ВЧД. Если ВЧД увеличивалось > 2 мм рт. ст., то упругость краниоспинального пространства считалась повышенной. Результаты показали, что ВЧД в ответ на ПДКВ 10 см водн. ст. повышалось только в группе пациентов с повышенной упругостью краниоспинального пространства (у 12 пациентов из 13). Показатели ЦПД и ЦВД в этой группе различались. При этом у данных пациентов не наблюдалось повышение PaCO<sub>2</sub>. Таким образом, сделан вывод, что один и тот же уровень ПДКВ может по-разному влиять на ВЧД в зависимости от состояния упругости краниоспинального пространства у конкретного пациента. Особенностью работы явилось то, что впервые предпринята попытка объяснить вариабельность ответа ВЧД на изменения ПДКВ через состояние упругости краниоспинального пространства.

Важный шаг в понимании сложного взаимодействия «ПДКВ–ВЧД» был сделан К. J. Burchiel et al. в 1981 г. [9]. Авторы предположили, что действие ПДКВ на ВЧД может зависеть не только от церебрального комплаенса, но и от комплаенса легких. Гипотеза основывалась на экспериментальной работе на животных, проведенной J. S. Huseby et al. [25], и состояла в том, что чем меньше комплаенс легких, тем меньше легкие будут влиять на внутригрудное и, как следствие, ЦВД, и тем незначительнее будут изменения ВЧД.

В данном исследовании 18 нейрохирургических пациентов поделили на 4 группы: «нормальный VPR, нормальный Cst»; «нормальный VPR, низкий Cst»; «повышенный VPR, нормальный Cst» и «повышенный VPR, низкий Cst». В исследование не включены пациенты с гиповодемией или низким СВ. Начальный уровень ПДКВ составлял 5 см водн. ст. во всех группах, далее его повышали максимум до 30 см водн. ст. (с шагом 5 см водн. ст.). Пациентам измеряли артериальное давление (АД), СВ, ДЗЛК, газы крови, статический комплаенс легких (Cst).

Показано, что значимые изменения ВЧД наблюдаются только у пациентов с повышенным VPR и нормальным комплаенсом (у всех пациентов в группе) при подъеме ПДКВ от 5 до 15 см водн. ст. Также у этих пациентов отмечали снижение ЦПД. При этом значимых изменений АД и СВ у них не наблюдали. Однако у пациентов с высоким VPR и низким Cst повышение уровня ПДКВ даже до 25–30 см водн. ст. не вызывало изменений ВЧД. Таким образом, сделан вывод, что ведущим фактором возможного влияния действия уровня ПДКВ

на ВЧД является церебральный комплаенс, однако если Cst снижен, то изменений ВЧД в ответ на применение ПДКВ может не быть.

В 2005 г. A. Caricato et al. также исследовали влияние комплаенса легких на изменения ВЧД в ответ на применение ПДКВ [11]. В исследование включен 21 пациент с нейрохирургической патологией (ЧМТ или САК). Пациенты разделены на две группы – группу А (нормальный комплаенс легких, Cst > 45 мл/см водн. ст.) и группу В (низкий комплаенс легких, Cst ≤ 45 мл/см водн. ст.). Пациентам рассчитывали индекс PVI, характеризующий комплаенс головного мозга (PVI index). При значении PVI < 13 мл считали, что комплаенс головного мозга снижен. Затем пациенты подвергались случайной экспозиции различных уровней ПДКВ (5, 8 и 12 см водн. ст.) по 15 мин на уровень. После каждого уровня ПДКВ производился ряд измерений. Измеряли АД, ЦВД, ВЧД, ЦПД, давление в яремной вене (Pj), PVI, VmMCA (по данным транскраниальной доплерографии), а также газы крови.

Авторы не нашли различий в изменении ВЧД в ответ на повышение ПДКВ между группами А и В. Однако обнаружили значительные различия в реакции со стороны сердечно-сосудистой системы: в группе с нормальным комплаенсом легких в ответ на увеличение уровня ПДКВ произошло снижение АД<sub>ср</sub>, ЦПД и VmMCA при повышении ЦВД и Pj, в то время как у пациентов с низким комплаенсом легких никаких изменений в гемодинамическом профиле не наблюдалось. Несмотря на такие изменения в гемодинамике, снижение S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> в обеих группах было незначительным. Влияния церебрального комплаенса на ВЧД авторы также не обнаружили. В исследовании было 5 человек с низким PVI (сниженный комплаенс мозга). Из них трое имели низкий Cst, а двое – нормальный. При этом у всех пациентов не наблюдали повышения ВЧД в ответ на экспозицию высокого уровня ПДКВ. Авторы объясняют это тем, что даже при нормальном легочном комплаенсе давление в яремной вене повышается незначительно, то есть не наблюдается значимого снижения венозного оттока от головного мозга.

Таким образом, сделан вывод, что уровень ПДКВ 0–12 см водн. ст. не влияет на ВЧД, но в случае сохранного комплаенса легких может оказывать негативный эффект на гемодинамику пациента. При низком комплаенсе легких такие уровни ПДКВ являются безопасными для головного мозга пациента.

В 2011 г. выполнено исследование, в которое включено 25 пациентов с геморрагическим инсультом, находящихся на ИВЛ. У этих пациентов выставлялся случайный уровень ПДКВ в диапазоне от 0 до 14 см водн. ст., проводилось 7 измерений, каждое по 5 мин. В конце каждого измерения осуществляли мониторинг ВЧД, ЦПД, АД<sub>ср</sub>, ЧСС, ЧДД, а также сатурации крови (SpO<sub>2</sub>) и (напряжения углекислого газа в конце выдоха по данным капнометрии) EtCO<sub>2</sub> [45]. Авторы не нашли статистически значимых различий в уровне ЦПД, АД<sub>ср</sub>, ЧСС,

ЧДД и  $\text{SpO}_2$  при разных уровнях ПДКВ. Также продемонстрировано, что ВЧД растет в ответ на повышение ПДКВ, однако этот прирост не является клинически значимым. Так, средний уровень ВЧД при ПДКВ 0 см водн. ст. составил  $10,51 \pm 3,88$  мм рт. ст., а при максимальном уровне ПДКВ 14 см водн. ст. – всего лишь  $12,63 \pm 3,93$  мм рт. ст.

В 2015 г. S. N. Nemer et al. провели клиническое исследование, в которое было включено 20 пациентов с ЧМТ, с развившимся в течение первой недели после травмы ОРДС [35]. При этом 12 пациентов имели ОРДС средней тяжести, 5 пациентов – тяжелый и только 2 пациента – легкий ОРДС в соответствии с Берлинскими критериями 2012 г. Средний уровень коэффициента повреждения легких (парциальное давление кислорода в артериальной крови / фракция кислорода или  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) для данной группы был  $144,60 \pm 48,86$ . Измерение ВЧД осуществляли при помощи вентрикулярного катетера, помимо этого проводился мониторинг среднего артериального давления ( $\text{АД}_{\text{ср}}$ ), ЦПД,  $\text{SpO}_2$ , а также парциального давления кислорода в веществе головного мозга ( $\text{PbrO}_2$ ). Пациентам ступенчато повышали ПДКВ с 5 до 15 см водн. ст. с шагом 5 см водн. ст., при этом экспозиция каждого уровня ПДКВ длилась 20 мин. Согласно протоколу исследования,  $\text{АД}_{\text{ср}}$  было необходимо постоянно поддерживать выше 80 мм рт. ст. при помощи вазопрессоров, а  $\text{PaCO}_2$  – в диапазоне 35–40 мм рт. ст. путем изменения частоты дыхания на аппарате ИВЛ.

Авторы не обнаружили изменения ВЧД и ЦПД в ответ на повышение ПДКВ до 15 см водн. ст. Также у пациентов не наблюдалось значимых изменений  $\text{АД}_{\text{ср}}$ , и ни одному из них не потребовалась ЧД > 25 дыхательных движений в минуту для поддержания уровня  $\text{PaCO}_2$  в интервале 35–40 мм рт. ст. Таким образом, применение ПДКВ (до 15 см водн. ст.) является безопасными для нейрохирургических пациентов с ОРДС. К сожалению, авторы в своей работе не привели значения Cst пациентов, включенных в исследование.

Крупное ретроспективное исследование, результаты которого опубликованы в 2016 г., проведено M. D. Boone et al. [5]. Оно включало 341 пациента с внутричерепной патологией. Больные разделены на несколько групп в зависимости от степени тяжести ОРДС. Также была группа пациентов, у которых ОРДС отсутствовал. Авторы приводят для каждой из групп средние уровни ПДКВ, ВЧД, ЦПД, а также процент получавших вазопрессоры, маннитол и раствор гипертонического натрия. После анализа информации авторы приходят к выводу, что, несмотря на более высокие уровни ПДКВ в группах тяжелого ОРДС и ОРДС средней тяжести, уровни ВЧД и ЦПД у этих пациентов значимо не меняются. Кроме того, не обнаружено различий в количестве пациентов, получавших вазопрессоры и медикаментозные средства для контроля ВЧД, между группами. Та-

ким образом, сделан вывод, что уровень ПДКВ не оказывает выраженного влияния на ВЧД или ЦПД.

К сожалению, необходимо отметить ряд недостатков этого исследования. Так, в него включены пациенты, крайне гетерогенные по этиологии ВЧГ: САК, внутримозговые кровоизлияния нетравматической этиологии, ЧМТ, острая печеночная недостаточность, опухоли мозга и т. д. Неоднородность сравниваемых групп пациентов по этиологии церебрального повреждения, ведущих патогенетических механизмов формирования отека мозга затрудняет интерпретацию данных. Кроме того, для групп с разной тяжестью ОРДС доверительные интервалы для среднего значения уровня ПДКВ в группах были схожи. Например, в группе с легкой степенью ОРДС 5–10 и 5–12 см водн. ст. для группы с тяжелой, т. е. трудно понять, насколько выставляемый уровень ПДКВ зависел от тяжести легочного повреждения. Поэтому выводы этой работы выглядят неоднозначными, их интерпретация затруднена.

Таким образом, за последние 40 лет произошел существенный прогресс в понимании сложного взаимодействия «ПДКВ–ВЧД». Вероятно, существенную роль в этом взаимодействии играет комплаенс легких, а также комплаенс интракраниального пространства. К сожалению, во всех работах выборки пациентов небольшие, зачастую в группах сравнения было неравное количество человек, а исследования имели разный дизайн: различные уровни ПДКВ, периоды экспозиции, методы измерения церебрального комплаенса и протоколы оценки параметров. Возможно, дальнейшие крупные, хорошо организованные исследования помогут углубить понимание влияния уровня ПДКВ на ВЧД.

## Выводы

Проблема проведения ИВЛ у нейрохирургических пациентов с ОРДС является не до конца изученной, а результаты исследований – достаточно спорными. По имеющимся данным, принципиальное значение для ведения таких пациентов имеет подбор минимально возможного ПДКВ для поддержания оптимального газообмена с обязательным проведением мониторинга гемодинамики, уровня ВЧД, а также уровня  $\text{PaCO}_2$  крови.

Сниженная податливость легких у нейрохирургического пациента с ОРДС может играть протективную роль при установке высокого уровня ПДКВ, однако необходимы дальнейшие исследования этой темы. Остается невыясненной роль церебрального комплаенса во влиянии уровня ПДКВ на ВЧД.

У пациентов с ОРДС и ВЧГ мониторинг гемодинамических и церебральных параметров может обеспечить оптимальный выбор вентиляционной стратегии и снизить риски вторичного повреждения головного мозга.

**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. Грицан А. И., Колесниченко А. П., Власенко А. В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации. – 2015. – С. 5–6, 13–14.
2. Albaiceta G. M., Blanch L., Lucangelo U. Static pressure-volume curves of the respiratory system: were they just a passing fad? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 80–86.
3. Apuzzo J. L., Wiess M. H., Petersons V. et al. Effect of positive end expiratory pressure ventilation on intracranial pressure in man // *J. Neurosurg.* – 1977. – Vol. 46, № 2. – P. 227–232.
4. Barami K., Sood S. The cerebral venous system and the postural regulation of intracranial pressure: implications in the management of patients with cerebrospinal fluid diversion // *Childs. Nerv. Syst.* – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 599–607.
5. Boone M. D., Jinadasa S. P., Mueller A. et al. The effect of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral hemodynamics // *Neurocrit Care.* – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 174–181.
6. Boussarsar M., Thierry G., Jaber S. et al. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome // *Intens. Care Med.* – 2002. – Vol. 28, № 4. – P. 406–413.
7. Brian J.E.J. Carbon dioxide and the cerebral circulation // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 88. – P. 1365–1386.
8. Brower R. G., Matthay M. A., Morris A. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 18. – P. 1301–1308.
9. Burchiel K. J., Steege T. D., Wyler A. R. Intracranial pressure changes in brain-injured patients requiring positive end-expiratory pressure ventilation // *Neurosurgery.* – 1981. – Vol. 8. – P. 443–449.
10. Caironi P. Lung recruitment maneuvers during acute respiratory distress syndrome: open up but not push-up the lung! // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 77, № 12. – P. 1134–1136.
11. Caricato A., Conti G., Della Corte F. et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance // *J. Trauma.* – 2005. – Vol. 58. – P. 571–576.
12. Carney N., Totten A. M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition // *Neurosurgery.* – 2017. – Vol. 80, № 1. – P. 6–15.
13. Cherniack R. M., Farhi L. E., Armstrong B. W. et al. A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man // *J. Appl. Physiol.* – 1955. – Vol. 8. – P. 203–211.
14. Cressoni M., Chiumello D., Carlesso E. et al. Compressive forces and computed tomography-derived positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 121. – P. 572–581.
15. Czosnyka M., Brady K., Reinhard M. et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links // *Neurocrit. Care.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 373–386.
16. Czosnyka M., Pickard J. D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75. – P. 813–821.
17. Demory D., Arnal J.-M., Wysocki M. et al. Recruitability of the lung estimated by the pressure volume curve hysteresis in ARDS patients // *Intens. Care Med.* – 2008. – Vol. 16. – P. 2019–2025.
18. Fish E., Novack V., Banner-Goodspeed V. M. et al. The Esophageal Pressure-Guided Ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: a multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, № 10. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006356>
19. Frost E. A. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and compliance in brain-injured patients // *J. Neurosurg.* – 1977. – Vol. 47. – P. 195–200.
20. Garnero A., Tuxen D., Corno G. et al. Dynamics of end expiratory lung volume after changing positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome patients // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 340.
21. Gattinoni L., Quintel M. How ARDS should be treated // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 86. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822276/>
22. Hata J. S., Togashi K., Kumar A. B. et al. The effect of the pressure-volume curve for positive end-expiratory pressure titration on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome: a systematic review // *J. Intens. Care Med.* – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 348–356.
1. Gritsan A.I., Kolesnichenko A.P., Vlasenko A.V. et al. *Diagnostika i differentsirovannoe lechenie ostrogo respiratornogo distress-sindroma. Klinicheskie rekomendatsii.* [Diagnostics and differential treatment of acute respiratory distress syndrome. Clinical Recommendations]. 2015, pp. 5–6, 13–14.
2. Albaiceta G.M., Blanch L., Lucangelo U. Static pressure-volume curves of the respiratory system: were they just a passing fad? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2008, vol. 14, no. 1, pp. 80-86.
3. Apuzzo J.L., Wiess M.H., Petersons V. et al. Effect of positive end expiratory pressure ventilation on intracranial pressure in man. *J. Neurosurg.*, 1977, vol. 46, no. 2, pp. 227-232.
4. Barami K., Sood S. The cerebral venous system and the postural regulation of intracranial pressure: implications in the management of patients with cerebrospinal fluid diversion. *Childs. Nerv. Syst.*, 2016, vol. 32, no. 4, pp. 599-607.
5. Boone M.D., Jinadasa S.P., Mueller A. et al. The effect of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *Neurocrit Care*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 174-181.
6. Boussarsar M., Thierry G., Jaber S. et al. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intens. Care Med.*, 2002, vol. 28, no. 4, pp. 406-413.
7. Brian J.E.J. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology*, 1998, vol. 88, pp. 1365-1386.
8. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342, no. 18, pp. 1301-1308.
9. Burchiel K.J., Steege T.D., Wyler A.R. Intracranial pressure changes in brain-injured patients requiring positive end-expiratory pressure ventilation. *Neurosurgery*, 1981, vol. 8, pp. 443-449.
10. Caironi P. Lung recruitment maneuvers during acute respiratory distress syndrome: open up but not push-up the lung! *Minerva Anesthesiol.*, 2011, vol. 77, no. 12, pp. 1134-1136.
11. Caricato A., Conti G., Della Corte F. et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J. Trauma*, 2005, vol. 58, pp. 571-576.
12. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition. *Neurosurgery*, 2017, vol. 80, no. 1, pp. 6-15.
13. Cherniack R.M., Farhi L.E., Armstrong B.W. et al. A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man. *J. Appl. Physiol.*, 1955, vol. 8, pp. 203-211.
14. Cressoni M., Chiumello D., Carlesso E. et al. Compressive forces and computed tomography-derived positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*, 2014, vol. 121, pp. 572-581.
15. Czosnyka M., Brady K., Reinhard M. et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit. Care*, 2009, vol. 10, no. 3, pp. 373-386.
16. Czosnyka M., Pickard J.D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004, vol. 75, pp. 813-821.
17. Demory D., Arnal J.-M., Wysocki M. et al. Recruitability of the lung estimated by the pressure volume curve hysteresis in ARDS patients. *Intens. Care Med.*, 2008, vol. 16, pp. 2019-2025.
18. Fish E., Novack V., Banner-Goodspeed V.M. et al. The Esophageal Pressure-Guided Ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: a multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure. *BMJ Open*, 2014, vol. 4, no. 10. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006356>
19. Frost E.A. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and compliance in brain-injured patients. *J. Neurosurg.*, 1977, vol. 47, pp. 195-200.
20. Garnero A., Tuxen D., Corno G. et al. Dynamics of end expiratory lung volume after changing positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 340.
21. Gattinoni L., Quintel M. How ARDS should be treated. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, no. 86. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822276/>
22. Hata J.S., Togashi K., Kumar A.B. et al. The effect of the pressure-volume curve for positive end-expiratory pressure titration on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *J. Intens. Care Med.*, 2014, vol. 29, no. 6, pp. 348-356.

23. Hess D.R. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration // *Respir. Care.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1688–1704.
24. Hickling K. G. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 69–78.
25. Huseby J. S., Pavlin E. G., Butler J. Effect of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure in dogs // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* – 1978. – Vol. 44, № 1. – P. 25–27.
26. Kawoos U., McCarron R. M., Auker C. R. et al. Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in managing traumatic brain injury // *Int. J. Molec. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 28979–28997.
27. Keenan J. C., Formenti P., Marini J. J. Lung recruitment in acute respiratory distress syndrome: what is the best strategy? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 63–68.
28. Keller S. P., Fessler H. E. Monitoring of oesophageal pressure // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 340–346.
29. Lou M., Xue F., Chen L. et al. Is high PEEP ventilation strategy safe for acute respiratory distress syndrome after severe traumatic brain injury? // *Brain. Inj.* – 2012. – Vol. 26. – P. 887–890.
30. Madden J. A. The effect of carbon dioxide on cerebral arteries // *Pharmacol Ther.* – 1993. – Vol. 59. – P. 229–250.
31. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model // *Neurocrit Care.* – 2009. – Vol. 11. – P. 417–426.
32. Mercat A., Richard J.-C. M., Vielle B. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299, № 646. – P. 55.
33. Milic-Emili J., Mead J., Turner J. M. et al. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons // *J. Appl. Physiol.* – 1964. – Vol. 19. – P. 207–211.
34. Miller J. D., Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients // *J. Neurosurg.* – 1975. – Vol. 42. – P. 274–281.
35. Nemer S. N. Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 1263–1266.
36. Pelosi P. Sigh in acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159, № 3. – P. 872–880.
37. Pestana D., Hernández-Gancedo C., Royo C. et al. Adjusting positive end-expiratory pressure and tidal volume in acute respiratory distress syndrome according to the pressure-volume curve // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* – 2003. – Vol. 47, № 3. – P. 326–334.
38. Pestaña D., Hernández-Gancedo C., Royo C. et al. Pressure-volume curve variations after a recruitment manoeuvre in acute lung injury/ARDS patients: implications for the understanding of the inflection points of the curve // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2005. – Vol. 22, № 3. – P. 175–180.
39. Rocco P. R., Pelosi P., de Abreu M. G. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Exp. Rev. Respir. Med.* – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 479–489.
40. Sahetya S. K., Brower R. G. The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 7–13.
41. Shapiro H. M., Marshall L. F. Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 1978. – Vol. 18. – P. 254–256.
42. Smith M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury // *Anesth Analg.* – 2008. – Vol. 106, № 1. – P. 240–248.
43. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 20. – P. 2095–2104.
44. Thomas P. Decremental PEEP titration: a step away from the table // *Respirat. Care.* – 2013. – Vol. 58, № 5. – P. 886–888.
45. Wildberg A. L., Campelo A. R., Gomes R. L. The impact of positive end-expiratory pressure on cerebral perfusion pressure in adult patients with hemorrhagic stroke // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 291–296.
46. Wilson M. H., Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36. – P. 1338–1350.
23. Hess D.R. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir. Care.* 2015. vol. 60, pp. 1688-1704.
24. Hickling K.G. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 163, pp. 69-78.
25. Huseby J.S., Pavlin E.G., Butler J. Effect of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure in dogs. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.*, 1978, vol. 44, no. 1, pp. 25-27.
26. Kawoos U., McCarron R.M., Auker C.R. et al. Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in managing traumatic brain injury. *Int. J. Molec. Sci.*, 2015, vol. 16, no. 12, pp. 28979-28997.
27. Keenan J.C., Formenti P., Marini J.J. Lung recruitment in acute respiratory distress syndrome: what is the best strategy? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 63-68.
28. Keller S.P., Fessler H.E. Monitoring of oesophageal pressure. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2014, vol. 20, no. 3, pp. 340-346.
29. Lou M., Xue F., Chen L. et al. Is high PEEP ventilation strategy safe for acute respiratory distress syndrome after severe traumatic brain injury? *Brain. Inj.* 2012, vol. 26, pp. 887-890.
30. Madden J.A. The effect of carbon dioxide on cerebral arteries. *Pharmacol Ther.*, 1993, vol. 59, pp. 229-250.
31. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocrit Care*, 2009, vol. 11, pp. 417-426.
32. Mercat A., Richard J.C.M., Vielle B. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, vol. 299, no. 646, pp. 55.
33. Milic-Emili J., Mead J., Turner J.M. et al. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.*, 1964, vol. 19, pp. 207-211.
34. Miller J.D., Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. *J. Neurosurg.*, 1975, vol. 42, pp. 274-281.
35. Nemer S.N. Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *J. Crit. Care*, 2015, vol. 30, no. 6, pp. 1263-1266.
36. Pelosi P. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 159, no. 3, pp. 872-880.
37. Pestana D., Hernández-Gancedo C., Royo C. et al. Adjusting positive end-expiratory pressure and tidal volume in acute respiratory distress syndrome according to the pressure-volume curve. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2003, vol. 47, no. 3, pp. 326-334.
38. Pestaña D., Hernández-Gancedo C., Royo C. et al. Pressure-volume curve variations after a recruitment manoeuvre in acute lung injury/ARDS patients: implications for the understanding of the inflection points of the curve. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2005, vol. 22, no. 3, pp. 175-180.
39. Rocco P.R., Pelosi P., de Abreu M.G. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Exp. Rev. Respir. Med.*, 2010, vol. 4, no. 4, pp. 479-489.
40. Sahetya S.K., Brower R.G. The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2016, vol. 22, no. 1, pp. 7-13.
41. Shapiro H.M., Marshall L.F. Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 1978, vol. 18, pp. 254-256.
42. Smith M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesth Analg.*, 2008, vol. 106, no. 1, pp. 240-248.
43. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *New Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, no. 20, pp. 2095-2104.
44. Thomas P. Decremental PEEP titration: a step away from the table. *Respirat. Care*, 2013, vol. 58, no. 5, pp. 886-888.
45. Wildberg A.L., Campelo A.R., Gomes R.L. The impact of positive end-expiratory pressure on cerebral perfusion pressure in adult patients with hemorrhagic stroke. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2011, vol. 23, no. 3, pp. 291-296.
46. Wilson M.H., Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2016, vol. 36, pp. 1338-1350.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,  
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16.  
Тел.: 8 (499) 972-85-40.

**Ошоров Андрей Васильевич**

доктор медицинских наук,  
преподаватель отдела образования,  
врач-реаниматолог ОРИТ.  
E-mail: agvan@nsi.ru

**Полупан Александр Александрович**

кандидат медицинских наук, врач-реаниматолог ОРИТ.  
E-mail: apolupan@nsi.ru

**Бусанкин Александр Сергеевич**

МГУ им. М. В. Ломоносова,  
студент факультета фундаментальной медицины.  
119192, Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корп. 1.  
E-mail: busankin94@yandex.ru

**Тарасова Наталья Юрьевна**

Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ,  
студентка.  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
E-mail: tarasova1138@gmail.com

**FOR CORRESPONDENCE:**

Burdenko National Research Center of Neurosurgery,  
16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047  
Phone: +7 (499) 972-85-40.

**Andrey V. Oshorov**

Doctor of Medical Sciences, Lecturer of Educational  
Department, Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
E-mail: agvan@nsi.ru

**Aleksandr A. Polupan**

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency  
Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
E-mail: apolupan@nsi.ru

**Aleksandr S. Busankin**

Lomonosov Moscow State University,  
Student of Fundamental Medicine Department.  
27, Bld. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119192.  
E-mail: busankin94@yandex.ru

**Natalya Yu. Tarasova**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Student.  
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.  
E-mail: tarasova1138@gmail.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-91-96

# СЛУЧАЙ ГАЗОВОЙ ЭМБОЛИИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

К. Н. ХРАПОВ, И. В. ШЛЫК, А. А. ЗАХАРЕНКО, А. А. ТРУШИН, М. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Газовая эмболия воротной вены (ГЭВВ) относительно редко встречается в клинической практике. Первоначально возникновение ГЭВВ связывали с жизнеугрожающей интраабдоминальной патологией, при которой, как правило, требовалось выполнение экстренного оперативного вмешательства. Внедрение новых достижений в области диагностических технологий привело к тому, что ГЭВВ стали регистрировать чаще при разнообразной абдоминальной патологии и после инвазивных вмешательств. Большой объем газа может приводить к портальной обструкции с развитием портальной гипертензии и портосистемного шунта. Газ из воротной вены может мигрировать в системный венозный кровоток через печень или портосистемный шунт в отсутствие аномалий, вызывать газовую эмболию легких, за которой может следовать артериальная эмболия.

Представлен клинический случай лечения больного с образованием поджелудочной железы, у которого в послеоперационный период была выявлена ГЭВВ с развитием артериальной эмболии.

**Ключевые слова:** эмболия воротной вены, церебральная эмболия, газ в системе портальной вены, ишемия/некроз кишечника

**Для цитирования:** Храпов К. Н., Шлык И. В., Захаренко А. А., Трушин А. А., Васильева М. А. Случай газовой эмболии воротной вены с развитием острого нарушения мозгового кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 91-96. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-91-96

## THE CLINICAL CASE OF PORTAL VENOUS GAS FOLLOWED BY DEVELOPMENT OF ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER

K. N. KHRAPOV, I. V. SHLYK, A. A. ZAKHARENKO, A. A. TRUSHIN, M. A. VASILYEVA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Portal venous gas is a relatively rare case in clinical practice. Initially, the development of portal venous gas was associated with the life-threatening intra-abdominal disorder, which as a rule required emergency surgery. Introduction of new achievements in diagnostics resulted in the more frequent registration of portal venous gas in various abdominal disorders and after invasive surgery. A large volume of gas can result in the portal obstruction with development of portal hypertension and portal-systemic anastomoses. Gas can migrate from portal vein into system venous blood flow through liver or portal-systemic anastomoses in case of no abnormality, and cause pulmonary gaseous embolism which can be followed by arterial embolism.

The article presents the clinical case of the patient suffering from pancreatic gland tumor, in whom portal venous gas followed by arterial embolism was detected in the post-operative period.

**Key words:** portal venous gas, cerebral embolism, gas in portal venous system, ischemia/intestinal necrosis

**For citations:** Khrapov K. N., Shlyk I. V., Zakharenko A. A., Trushin A. A., Vasilyeva M. A. The clinical case of portal venous gas followed by development of acute cerebral circulation disorder. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 91-96. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-91-96

Воздушная эмболия вследствие попадания воздуха в сосуды легких в анестезиолого-реаниматологической практике – явление хоть и нечастое, но хорошо известное. О возможности развития газовой эмболии воротной вены и ее ветвей (ГЭВВ) известно меньше. В то же время она может иметь место при различных процессах в брюшной полости, этиология ее может быть самая разнообразная, а исход, к сожалению, неблагоприятным.

**Описание клинического случая.** Пациент К. (64 года) поступил по экстренным показаниям в стационарное отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с явлениями механической желтухи. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии выявлено сужение интрапанкреатической части холедоха, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – образование в головке/крючковидном отростке поджелудочной железы с наличием признаков вируснэгктазии, портальной и билиарной гипертензии. Выполнено наружное чрескожное чреспеченочное холангиодре-

нирование. Послеоперационный период протекал без осложнений, уровень билирубина снизился. На 11-е сут выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендацией последующей госпитализации в отделение онкологии для оперативного лечения. Повторно обратился лишь через 1,5 мес., выполнено оперативное вмешательство – гастропанкреатодуоденальная резекция. Послеоперационный период осложнился развитием тяжелого панкреатита, парапанкреатита, затем (на 5-е сут) – аррозивным кровотечением из области панкреатоюноанастомоза. Объем кровопотери при релапаратомии – около 1 500 мл. Через 10 сут выполнена еще одна релапаротомия в связи с развитием повторного кровотечения, уже из общей печеночной артерии (объем кровопотери – 3 500 мл). Ввиду несостоятельности панкреатоюноанастомоза сформировался неполный наружный кишечный свищ с поступлением кишечного содержимого и энтерального питания в рану. Выполняли неоднократно фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с заведением питательного зонда за межкишечное

соустье, в последующем была выполнена энтеростомия по Витцелю (на 14-е сут). На 30-е сут после операции пациент переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в онкологическое отделение для дальнейшего лечения при явной положительной динамике, улучшении заживления послеоперационной раны, заполнении ее грануляциями, уменьшении количества отделяемого по дренажной трубке из свищевого отверстия. Питание осуществлялось в энтеростому, был ежедневный самостоятельный, полуоформленный стул. Нормализовалась температура тела, пациент с поддержкой передвигался в пределах палаты. Однако еще через 6 сут состояние его резко ухудшилось, появились жалобы на чувство нехватки воздуха, одышку (частота дыханий 30 в 1 мин). Тахикардия – 120 уд./мин. Больной переведен в ОРИТ. Данные за острый коронарный синдром отсутствовали (без характерных жалоб, ЭКГ без динамики и в норме, тропонин I – 0,004 нг/мл). Для исключения тромбоза легочной артерии выполнена МСКТ грудной клетки, при которой выявлены признаки ГЭВВ (рис. 1) и газ в проекции восходящего отдела аорты (рис. 2).

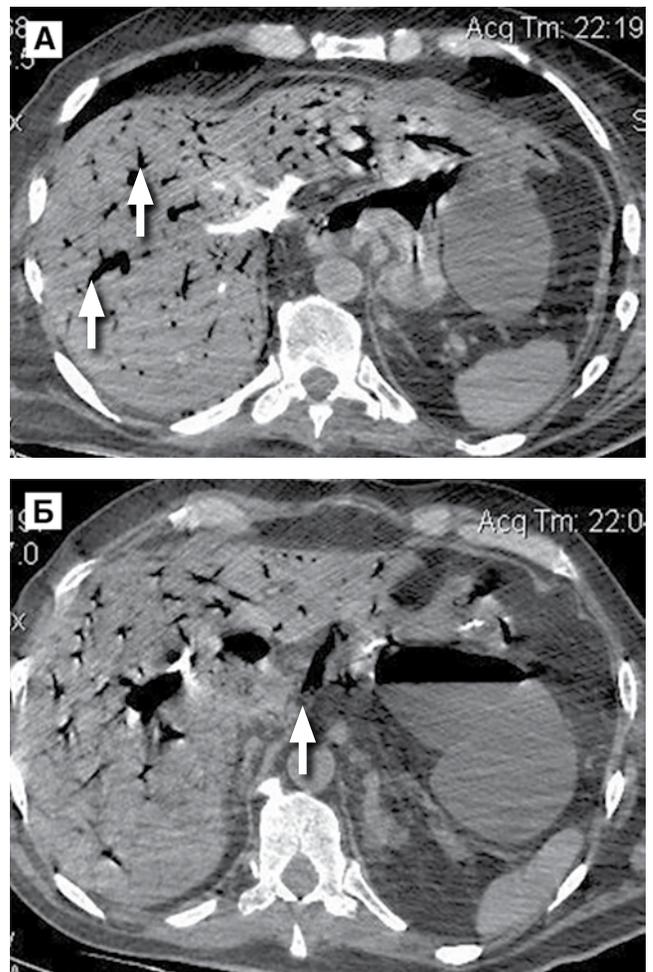
В ходе исследования буквально «на глазах» у пациента развилась слабость в правой руке и ноге, с ним был потерян речевой контакт, вскоре появились анизокория, нарушение сознания до комы (по шкале комы Глазго 4 балла). Выполнена МСКТ головного мозга: убедительных КТ-данных о наличии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) не получено, имелась КТ-картина последствий перенесенного ранее нарушения мозгового кровообращения, заместительной гидроцефалии по смешанному типу. Несмотря на проводимое симптоматическое лечение, через 2 ч 30 мин от начала ухудшения состояния произошла остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными.

В окончательном клиническом диагнозе отмечена как осложнение воздушная эмболия системы воротной вены и ОНМК в вертебробазилярном бассейне с отеком головного мозга и дислокацией ствола.

При патолого-анатомическом исследовании основной и сопутствующий диагнозы подтверждены. Дополнительно выявлено геморрагическое инфарзирование сегмента тонкой кишки дистальнее энтеростомы. Белое размягчение (инфаркт) головного мозга в области базальных ядер слева в стадии формирования кисты, вероятно повторное размягчение в стенке формирующейся кисты. Отек и полнокровие мягких мозговых оболочек и ткани головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородки не обнаружено.

## Обсуждение

Впервые факт появления газа в печени, в бассейне воротной вены, был описан в 1955 г. J. N. Wolfe и



**Рис. 1.** МСКТ грудной клетки в зоне сканирования в печени: визуализируется большое количество воздуха в системе воротной вены (А), также воздух выявляется в мелких венах желудка (Б)

**Fig. 1.** Chest MSCT in the area of liver scanning: a significant amount of gas is visualized in the portal venous system (A), gas is also detected in small veins of stomach (B)



**Рис. 2.** МСКТ грудной клетки: в просвете восходящей аорты определяется горизонтальный уровень с небольшим количеством воздуха тонкой полоской

**Fig. 2.** Chest MSCT: the thin horizontal line of small amount of gas is visualized in the lumen of ascending aorta

W. A. Evans у шести новорожденных, умерших от некротического энтероколита. У 4 из них газ в сосудах печени выявлен на обзорной рентгенограмме непосредственно перед смертью [21]. У взрослых ГЭВВ описали N. Susman и H. R. Senturia в 1960 г. [18]. В настоящее время в литературе имеется довольно много публикаций, в которых описывается данное осложнение, высказываются суждения в отношении прогноза, обсуждаются наиболее вероятные причины его развития. Однако сведений о том, что воздушная эмболия воротной вены может приводить к развитию легочной, а также системной эмболии, не так много.

До начала 90-х годов прошлого века для диагностики ГЭВВ в основном использовали обычную рентгенографию. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости на фоне паренхимы печени при этом видны участки просветления линейной формы, достигающие до периферических отделов печеночной капсулы. Вместе с тем, конечно, обычная рентгенография не обладает достаточной чувствительностью для диагностики ГЭВВ, поэтому внедрение новых достижений в области диагностических технологий привело к тому, что случайные находки воздушной эмболии стали регистрировать чаще [22].

В 1986 г. для диагностики ГЭВВ впервые была использована ультрасонография [4]. Ультразвуковое исследование позволяет выявить быстро движущиеся эхопозитивные включения в проекции воротной вены с эффектом реверберации. При доплеровском исследовании газ в системе воротной вены отражается в виде очагов, которые производят звуковые шумы и острые двунаправленные пики, наложенные на обычный доплеровский сигнал от воротной вены.

При компьютерной томографии (КТ) ГЭВВ визуализируется включениями воздушной плотности (-800...-900 Нu) в проекции ветвей портальной вены (дифференциальная диагностика с аэробилией: при ГЭВВ воздух доходит до субкапсулярных отделов паренхимы печени за счет центробежного тока венозной крови, при пневмобилии локализуется только в центральных отделах за счет центростремительного тока желчи). Кроме того, КТ во многих случаях дает возможность выявить причину ГЭВВ (например, мезентериальный тромбоз).

Магнитно-резонансная томография для диагностики ГЭВВ малоинформативна вследствие длительности исследования, выраженных артефактов от дыхательных движений (из-за тяжести состояния пациента). Определяется участок аинтенсивного сигнала в проекции портальной вены на T1- и T2-последовательностях.

В описанном случае диагноз ГЭВВ был установлен случайно при выполнении КТ органов грудной клетки, которую выполняли с целью исключения тромбоэмболии легочной артерии. Признаков тромбоэмболии, как, впрочем, и воздушной эмболии, не обнаружено. Поскольку больному выполняли наружновнутреннее чрескожно-чреспеченочное холангиодренирование, нельзя было исключить

КТ-картину, соответствующую аэробилии, однако характерное распространение газа до субкапсулярных отделов, наличие газа в мелких венах желудка в данной ситуации позволили дифференцировать ГЭВВ от пневмобилии.

Первоначально возникновение ГЭВВ связывали с тяжелой или фатальной интраабдоминальной патологией, при которой, как правило, требовалось выполнение экстренного оперативного вмешательства [7, 9]. Считалось, что наличие газа в бассейне воротной вены является жизнеугрожающим признаком развития ишемии кишечника, вызванной окклюзией мезентериальных сосудов. В 1976 г. P. R. Liebman et al. [12] сообщили о 64 случаях ГЭВВ со смертностью 75%, а у пациентов с окклюзией мезентериальных артерий она может превышать 90%. По мере развития методов диагностики ГЭВВ стали диагностировать при более широком спектре клинических ситуаций, таких как ятрогенная дилатация желудка, дивертикулит, вентральная грыжа без ишемии кишки, кишечная непроходимость, закрытая травма живота с ишемией кишки, экстракорпоральная литотрипсия, аппендицит, колоноскопия, перфоративная язва желудка, зонд в тонкой кишке и др. [1, 9, 11, 13, 14, 19, 20].

Не все из этих состояний требуют выполнения оперативного вмешательства и являются жизнеугрожающими. Оказалось, что в том случае, если ГЭВВ вызвана состоянием, не связанным с ишемией кишечника, смертность не превышает 25%, а общая смертность, по современным данным, составляет не более 35% [4, 6]. Среди наиболее вероятных причин развития ГЭВВ при заболеваниях, не связанных с ишемией кишечника, ятрогенные причины являются наиболее распространенными.

При выявлении ГЭВВ можно выделить три варианта развития событий: растяжение/обструкция кишечника, ишемия и идиопатическая ГЭВВ [15]. Они согласуются с двумя главными теориями возникновения ГЭВВ: механической и бактериальной. В первом случае механическое повреждение слизистой оболочки может приводить к проникновению газа в стенку кишки и затем в систему портальной вены. Нарушение целостности слизистой может возникать вследствие язвы при ишемии кишки, пептической язвы или вследствие новообразования кишечника. Кроме того, в последнее десятилетие в литературе встречаются описания ГЭВВ после различных гастроинтестинальных процедур, таких как эндоскопическая дилатация пищевода, перкутанная биопсия печени и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Причем, как правило, ГЭВВ являлась случайной находкой. Постулировано, что дилатация желудка при эндоскопических процедурах может приводить к миграции воздуха в портальную венозную систему печени. После проведения эндоскопических вмешательств, как правило, присутствие газа в венозной системе печени было кратковременным.

По данным некоторых авторов, появление большого количества газа в системе воротной вены при различной хирургической патологии может быть следствием жизнедеятельности микробов [12]. Инвазия и транслокация в стенку кишки газопродуцирующих бактерий приводят к продукции газа в стенке кишки или в системе портальной вены.

Таким образом, этиология ГЭВВ может быть самая разнообразная, она может наблюдаться как при различных доброкачественных процессах в брюшной полости, так и при серьезной патологии. Соответственно, лечение больного при развитии ГЭВВ должно быть направлено на терапию основной патологии и на предотвращение дальнейшего поступления газа в систему воротной вены. Оно может варьировать от раннего хирургического вмешательства (лапаротомии) до менее агрессивной терапии (устранение гиповолемии, декомпрессия кишечника, антибактериальная терапия) и наблюдения в зависимости от клинической симптоматики и состояния пациента. Консервативная терапия показана клинически стабильным больным или, как правило, тем пациентам, у которых развитие ГЭВВ связано с различными инвазивными процедурами [17].

При абдоминальной хирургической патологии своевременная диагностика ГЭВВ является чрезвычайно важной, поскольку это, в первую очередь, может изменить тактику хирургического лечения. Так, например, наличие газа в бассейне воротной вены при определенных обстоятельствах может быть одним из критериев диагностического алгоритма, на основании которого выставляются показания к выполнению экстренного оперативного вмешательства. Н. Коати et al. [10], основываясь на опыте лечения 33 пациентов с ГЭВВ, обнаружили, что наличие таких признаков, как снижение систолического артериального давления менее 108 мм рт. ст., высокий уровень ЛДГ (более 387 ед./л) и пневматоз кишечника, с высокой вероятностью позволяет предположить развитие некроза кишечника. Такой диагностический подход имеет 100%-ную чувствительность и специфичность 78,9%. В другом достаточно крупном ретроспективном исследовании (150 пациентов) V. P. Duron et al. показали, что вздутие живота (или КТ-признаки раздутых петель тонкой кишки), перитонит и лактат-ацидоз являются статистически значимыми предикторами необходимости оперативного вмешательства больных с выявленной ГЭВВ [5].

Безусловно, ГЭВВ является не только дополнительным радиологическим признаком какой-то патологии, но и само попадание газа в систему воротной вены может привести к ряду неблагоприятных последствий, вплоть до развития летального исхода. ГЭВВ может вызывать образование микропузырьков, которые приводят к повреждению тканей с последующим абсцедированием печени, развитием сепсиса. Большой объем газа может приводить к портальной обструкции с развитием портальной

гипертензии, портосистемного шунта или гастроинтестинальной непроходимости. Газ из воротной вены может мигрировать в системный венозный кровоток через печень или портосистемный шунт в отсутствие аномалий и вызывать газовую эмболию легких, за которой может следовать артериальная эмболия [3, 8].

В представленном случае у больного имелось множество факторов риска и причин развития ГЭВВ, а именно: развитие несостоятельности и аррозивного кровотечения, многократное выполнение ФГДС, ишемия и некроз участка кишки, присоединение абдоминальной инфекции (перитонит и парапанкреатит). К сожалению, ГЭВВ диагностирована на фоне резкого ухудшения состояния с последующим развитием ОНМК, приведшим к смерти пациента, что не позволило продолжить диагностический процесс и изменить тактику лечения. Мы не можем с абсолютной уверенностью утверждать, что нарушение мозгового кровообращения у пациента явилось следствием церебральной эмболии, хотя клинически другие явные причины инсульта были исключены. Вместе с тем описание случаев церебральной эмболии вследствие ГЭВВ с инфарктом мозга и летальным исходом в литературе имеется [2].

Механизм развития церебральной эмболии при ГЭВВ не совсем ясен. В описанном случае анатомических предпосылок для шунта справа налево не выявлено (парадоксальная газовая эмболия), поэтому можно предполагать, что сработали иные механизмы попадания газа в аорту и церебральные сосуды. Так, в частности, в некоторых публикациях авторы делают предположение, что газ может проходить через легкие через внутрилегочные шунты или транскапиллярным путем, когда величина воздушных эмболов превышает абсорбционные возможности капиллярного русла легких [3, 8].

Другая возможная причина нарушения церебрального кровообращения при ГЭВВ – попадание воздуха в церебральные вены путем ретроградного перемещения воздушных эмболов через верхнюю полую вену в церебральные вены [16].

В представленном случае очевидных признаков легочной эмболии газом также не выявлено. Однако по данным МСКТ, имелась вторая (помимо ГЭВВ) неожиданная находка – газ в просвете восходящей аорты. Данное обстоятельство, а также анамнез и клиническая картина не позволяли исключить сценарий, при котором развитие ГЭВВ привело к попаданию газа в нижнюю полую вену, развитию легочной эмболии, а проникновение газа через малый круг кровообращения обусловило церебральную эмболию и формирование инфаркта мозга в бассейне средней мозговой артерии.

Таким образом, ГЭВВ – весьма опасное осложнение, о развитии которого всегда следует думать при внезапном и трудно объяснимом с клинических позиций внезапном ухудшении состояния пациентов, оперированных на органах брюшной полости.

**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. Bani-Hani K. E., Heis H. A. Iatrogenic gastric dilatation: a rare and transient cause of hepatic-portal venous gas // *Yonsei Med. J.* – 2008. – Vol. 49. – P. 669–676.
2. Bisceglia M., Simeone A., Forlano R. et al. Fatal Systemic Venous Air Embolism During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography // *Adv. Anat. Pathol.* – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 25.
3. Butler B. D., Bryan-Brown C., Hills B. A. Paradoxical air embolism: transcapillary route // *Crit. Care Med.* – 1983. – Vol. 11. – P. 837.
4. Chun-Yen Huang, Jen-Tang Sun, Kuang-Chau Tsai, Hsiu-Po Wang, Wan-Ching Lien. Hepatic Portal Venous Gas: Review of the Literature and Sonographic Implications // *J. Med. Ultrasound.* – 2014. – Vol. 22. – P. 66–70.
5. Duron V. P., Rutigliano S., Machan J. T. et al. Computed tomographic diagnosis of pneumatosis intestinalis: clinical measures predictive of the need for surgical intervention // *Arch Surg.* – 2011. – Vol. 146, № 5. – P. 506–510.
6. Faberman R. S., Mayo-Smith W. W. Outcome of 17 patients with portal venous gas detected by CT // *Am. J. Roentgenol.* – 1997. – Vol. 169. – P. 1535–1538.
7. Gorospe E. C. Benign hepatic portal venous gas in a critically ill patient // *Sci World J.*, 2008. – Vol. 8. – P. 951–952.
8. Gottdiener J. S., Papademetriou V., Notargiacomo A. et al. Incidence and cardiac effects of systemic venous air embolism. Echocardiographic evidence of arterial embolization via noncardiac shunt // *Arch. Intern. Med.* – 1988. – Vol. 148. – P. 795–800.
9. Kaufman D., Kang K. H., Schwartzman A. Image of the month. Benign portal venous gas // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143. – P. 803–804.
10. Koami H., Isa T., Ishimine T., Kameyama S. et al. Risk factors for bowel necrosis in patients with hepatic portal venous gas // *Surg. Today.* – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 156–161.
11. Lebiecz P., Ullerich H., Seelig M. et al. Jejunal feeding tube causing intestinal pneumatosis and fulminant portal venous gas embolism // *Endoscopy.* – 2005. – Vol. 37. – P. 926.
12. Liebman P. R., Patten M. T., Manny J. et al. Hepatic portal venous gas in adults: etiology, pathophysiology and clinical significance // *Ann. Surg.* – 1978. – Vol. 187. – P. 281–287.
13. Rana A. A., Sylla P., Woodland D. C. et al. A case of portal venous gas after extracorporeal shockwave lithotripsy and obstructive pyelonephritis // *Urology.* – 2008. – Vol. 71. – P. 546–547.
14. Salyers W. J., Mansour A. Portal venous gas following colonoscopy and small bowel follow-through in a patient with Crohn's disease // *Endoscopy.* – 2007. – Vol. 39 (Suppl. 1). – P. E130.
15. Schatza T. P., Nassif M. O., Farmab J. M. Extensive portal venous gas: Unlikely etiology and outcome // *Internat. J. Surgery Case Reports.* – 2015. – Vol. 8. – P. 134–136.
16. Schlimp C. J., Loimer T., Rieger M. et al. Pathophysiological mechanism and immediate treatment of retrograde cerebral venous air embolism // *Intens. Care Med.* – 2006. – Vol. 32, № 6. – P. 945.
17. Sebastià C., Quiroga S., Espin E. et al. Portomesenteric vein gas: Pathologic mechanisms, CT findings, and prognosis // *Radiographics.* – 2000. – Vol. 20, № 5. – P. 1213–1226.
18. Susman N., Senturia H. R. Gas embolization of the portal venous system // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1960. – Vol. 83. – P. 847.
19. Tuite D. J., Byrne A., Colhoun E. et al. Pneumatosis intestinalis and portal-venous gas: an unusual presentation of acute appendicitis // *Australas Radiol.* – 2007. – Vol. 51. – P. B137–B139.
20. Verduyck G. A., Adams S. D., Feliciano D. V. Computed tomographic evidence of hepatic portal venous gas after blunt abdominal trauma does not necessitate surgery // *Am. Surg.* – 2008. – Vol. 74. – P. 335–337.
21. Wolfe J. N., Evans W. A. Gas in the portal veins of the liver in infants; a roentgenographic demonstration with postmortem anatomical correlation // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1955. – Vol. 74. – P. 486–488.
22. Yamamuro M., Ponsky J. L. Hepatic portal venous gas: report of a case // *Surg Today.* – 2000. – Vol. 30. – P. 647–650.
1. Bani-Hani K.E., Heis H.A. Iatrogenic gastric dilatation: a rare and transient cause of hepatic-portal venous gas. *Yonsei Med. J.*, 2008, vol. 49, pp. 669-676.
2. Bisceglia M., Simeone A., Forlano R. et al. Fatal Systemic Venous Air Embolism During Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Adv. Anat. Pathol.*, 2009, vol. 16, no. 4, pp. 25.
3. Butler B.D., Bryan-Brown C., Hills B.A. Paradoxical air embolism: transcapillary route. *Crit. Care Med.*, 1983, vol. 11, pp. 837.
4. Chun-Yen Huang, Jen-Tang Sun, Kuang-Chau Tsai, Hsiu-Po Wang, Wan-Ching Lien. Hepatic Portal Venous Gas: Review of the Literature and Sonographic Implications. *J. Med. Ultrasound.*, 2014, vol. 22, pp. 66-70.
5. Duron V.P., Rutigliano S., Machan J.T. et al. Computed tomographic diagnosis of pneumatosis intestinalis: clinical measures predictive of the need for surgical intervention. *Arch Surg.*, 2011, vol. 146, no. 5, pp. 506-510.
6. Faberman R.S., Mayo-Smith W.W. Outcome of 17 patients with portal venous gas detected by CT. *Am. J. Roentgenol.*, 1997, vol. 169, pp. 1535-1538.
7. Gorospe E.C. Benign hepatic portal venous gas in a critically ill patient. *Sci. World J.*, 2008, vol. 8, pp. 951-952.
8. Gottdiener J.S., Papademetriou V., Notargiacomo A. et al. Incidence and cardiac effects of systemic venous air embolism. Echocardiographic evidence of arterial embolization via noncardiac shunt. *Arch. Intern. Med.*, 1988, vol. 148, pp. 795-800.
9. Kaufman D., Kang K.H., Schwartzman A. Image of the month. Benign portal venous gas. *Arch. Surg.*, 2008, vol. 143, pp. 803-804.
10. Koami H., Isa T., Ishimine T., Kameyama S. et al. Risk factors for bowel necrosis in patients with hepatic portal venous gas. *Surg. Today*, 2015, vol. 45, no. 2, pp. 156-161.
11. Lebiecz P., Ullerich H., Seelig M. et al. Jejunal feeding tube causing intestinal pneumatosis and fulminant portal venous gas embolism. *Endoscopy*, 2005, vol. 37, pp. 926.
12. Liebman P.R., Patten M.T., Manny J. et al. Hepatic portal venous gas in adults: etiology, pathophysiology and clinical significance. *Ann. Surg.*, 1978, vol. 187, pp. 281-287.
13. Rana A.A., Sylla P., Woodland D.C. et al. A case of portal venous gas after extracorporeal shockwave lithotripsy and obstructive pyelonephritis. *Urology*, 2008, vol. 71, pp. 546-547.
14. Salyers W.J., Mansour A. Portal venous gas following colonoscopy and small bowel follow-through in a patient with Crohn's disease. *Endoscopy*, 2007, vol. 39, (Suppl. 1). pp. E130.
15. Schatza T.P., Nassif M.O., Farmab J.M. Extensive portal venous gas: Unlikely etiology and outcome. *Internat. J. Surgery Case Reports*, 2015, vol. 8, pp. 134-136.
16. Schlimp C.J., Loimer T., Rieger M. et al. Pathophysiological mechanism and immediate treatment of retrograde cerebral venous air embolism. *Intens. Care Med.*, 2006, vol. 32, no. 6, pp. 945.
17. Sebastià C., Quiroga S., Espin E. et al. Portomesenteric vein gas: Pathologic mechanisms, CT findings, and prognosis. *Radiographics*, 2000, vol. 20, no. 5, pp. 1213-1226.
18. Susman N., Senturia H.R. Gas embolization of the portal venous system. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1960, vol. 83, pp. 847.
19. Tuite D.J., Byrne A., Colhoun E. et al. Pneumatosis intestinalis and portal-venous gas: an unusual presentation of acute appendicitis. *Australas Radiol.*, 2007, vol. 51, pp. B137–B139.
20. Verduyck G.A., Adams S.D., Feliciano D.V. Computed tomographic evidence of hepatic portal venous gas after blunt abdominal trauma does not necessitate surgery. *Am. Surg.*, 2008, vol. 74, pp. 335-337.
21. Wolfe J.N., Evans W.A. Gas in the portal veins of the liver in infants; a roentgenographic demonstration with postmortem anatomical correlation. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1955, vol. 74, pp. 486-488.
22. Yamamuro M., Ponsky J.L. Hepatic portal venous gas: report of a case. *Surg Today*, 2000, vol. 30, pp. 647-650.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный университет им. акад. И. П. Павлова»,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

**Храпов Кирилл Николаевич**

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

**Шлык Ирина Владимировна**

доктор медицинских наук, заместитель главного врача  
по анестезиологии и реаниматологии, заместитель  
руководителя научно-клинического центра по  
анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры  
анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

**Захаренко Александр Александрович**

доктор медицинских наук, заместитель главного врача по  
онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии.  
E-mail: 9516183@mail.ru

**Трушин Антон Александрович**

врач-онколог.  
E-mail: anton.trushin@yandex.ru

**Васильева Мария Алексеевна**

врач-рентгенолог.  
E-mail: marinavasilek.87@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
6-8, L. Tolstogo str.,  
St. Petersburg, 197022

**Kirill N. Khrapov**

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

**Irina V. Shlyk**

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Doctor  
for Anesthesiology and Intensive Care,  
Deputy Head of Anesthesiology and Intensive  
Care Research Center,  
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

**Aleksandr A. Zakharenko**

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Doctor for Oncology,  
Head of Abdominal Oncology Department.  
E-mail: 9516183@mail.ru

**Anton A. Trushin**

Oncologist.  
E-mail: anton.trushin@yandex.ru

**Maria A. Vasilyeva**

X-Ray Doctor.  
E-mail: marinavasilek.87@mail.ru

# ТЕЗИСЫ ПОБЕДИТЕЛЕЙ КОНКУРСА РАБОТ УЧАСТНИКОВ

VII МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ»

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-97-98

## ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Габдулхаков Р. М., Рахимова Р. Ф., Лутфаррахманов И. И., Биктимирова Г. А., Вакеев Б. В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБУЗ РБ «ГКБ № 21», г. Уфа, Россия

### CLOTTING DISORDERS IN MULTIPLE TRAUMA

Gabdulkhakov R. M., Rakhimova R. F., Lutfarakhmanov I. I., Biktimirova G. A., Vakeev B. V.

Bashkiriya State Medical University, Municipal Clinical Hospital no. 21, Ufa, Russia

Исследования нарушений системы гемостаза играют важную роль в понимании патогенеза органной дисфункции при тяжелой сочетанной травме и могут служить основой целенаправленной корригирующей терапии. Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных изучению гемостаза, сведения о его состоянии, путях коррекции при сочетанной травме разработаны недостаточно, а порой противоречивы.

**Цель работы:** изучить гемokoагуляционные расстройства при политравме и разработать рекомендации по их коррекции.

**Материал и методы.** У 34 больных с политравмой изучены основные показатели системы гемостаза. Средний возраст пациентов составил  $42,60 \pm 17,93$  года, тяжесть травмы по шкале ISS –  $21,70 \pm 12,41$  балла, тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ-II –  $15,70 \pm 7,83$  балла. Исследования проводили при поступлении, через 10–12 ч в 1-е, на 2–3-и, 5–7-е и 12–14-е сут.

**Результаты исследования.** При исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в 1-е сут наблюдались снижение количества тромбоцитов более чем в 2 раза и укорочение времени агрегации тромбоцитов на 25,8% ( $F = 5,69; p = 0,021$ ). Исследуемые показатели приходили в норму через 2 нед. То есть отмечалась активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза с нормализацией при благоприятном течении основных исследуемых параметров через 2 нед.

Анализ исследований коагуляционного гемостаза при поступлении показал снижение уровня фибри-

ногена в 2,1 раза ( $F = 7,49; p = 0,008$ ), протромбинового индекса на 17,3% ( $F = 14,4; p < 0,001$ ). То есть наблюдалось значительное снижение прокоагулянтного звена гемостаза. К 7–10-м сут ПТИ нормализовался, уровень фибриногена же повысился на 69% ( $F = 4,21; p = 0,047$ ). При поступлении содержание РФМК было увеличено на 961% ( $F = 7,31; p = 0,009$ ), что указывало на выраженную тромбоцитопению. Причем РФМК оставались статистически значимо повышенными на всех этапах исследования, что свидетельствовало о наличии тромбоцитопении. Удлинение АПТВ в 1-е сут на 26,3% ( $F = 7,07; p = 0,01$ ) указывало на гипокоагуляцию. В последующие сроки АПТВ оставалось удлиненным, хотя имелась тенденция к нормализации.

Активация гемokoагуляции приводила к грубым расстройствам фибринолитического и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза. В 1-е сут наблюдалось достоверное снижение активности АТ III на 23,6% ( $F = 15,5; p < 0,001$ ), которая к 3–5-м сут приходила в норму.

При поступлении отмечалась активация фибринолитической системы, при этом время лизиса эуглобулинов увеличивалось на 17% ( $F = 6,29; p = 0,015$ ), что, по всей видимости, сдерживало распространение микротромбоза. Через 12 ч время лизиса эуглобулинов снижалось на 58% ( $F = 11,1; p = 0,002$ ) и на последующих этапах исследования оставалось замедленным ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** При политравме наблюдается сочетание высокого уровня тромбоцитопении с выраженным дефицитом про- и антикоагулянтов. В первые часы

после травмы наблюдается достоверное ускорение времени лизиса тромбов, что, по всей видимости, сдерживает генерализованную блокаду в системе микроциркуляции. Однако через 12 ч при нарастающей тромбинемии (дальнейшее увеличение

РФМК) время лизиса эуглобулинов достоверно снижалось, что указывало на истощение плазменных протеолитических систем. Поэтому предупреждение микротромбообразования должно быть ранним и комплексным.

**Габдулхаков Раиль Мунирович,**

г. Уфа, Россия, Башкирский ГМУ, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, g.rail.58@mail.ru

**Rail M. Gabdulhakov**

Bashkiriya State Medical University, Ufa, Russia, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department. g.rail.58@mail.ru

**Биктимирова Гузэль Айратовна,**

г. Уфа, Россия, Башкирский ГМУ, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, gbiktim@gmail.com

**Guzel A. Biktimirova**

Bashkiriya State Medical University, Ufa, Russia, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department. gbiktim@gmail.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-98-99

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ РАННЕЙ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Докукин А. А., Заречнова Н. В., Акифьева Е. И., Афанасьева А. В., Хахин В. Б.

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Нижний Новгород, Россия

### EVALUATION OF SAFETY OF EARLY VERTICALISATION OF THE PATIENTS AFTER PLANNED SURGERY DUE TO MASS CEREBRAL LESIONS

Dokukin A. A., Zarechnova N. V., Akifieva E. I., Afanasieva A. V., Khakhin V. B.

Volga District Medical Centre under Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russia

На сегодняшний день в медицинскую практику активно внедряется система ведения пациентов fast track, подразумевающая кратковременное пребывание пациента в стационаре до и после оперативного вмешательства. В рамках программы по сокращению пребывания пациента на стационарном лечении в нашем стационаре внедрена методика ранней активизации в послеоперационном периоде, что подразумевает вертикализацию пациента в первые часы после вмешательства на этапе пробуждения в реанимационном отделении.

**Цель исследования:** оценить безопасность процедуры у пациентов с позитивным прогнозом на успешную вертикализацию в раннем послеоперационном периоде в плановой нейроонкологии.

**Материалы и методы:** с февраля 2015 г. выполнено 99 вертикализаций в группе пациентов после планового удаления объемных образований головного мозга. Средний возраст пациентов –  $53,3 \pm 6,3$  года. Исходно все пациенты находились в сознании, компенсированы по витальным функциям; тяжесть состояния по шкале ASA – II–III. Все оперативные вмешательства проводили в условиях ингаляционной анестезии с тотальной миоплегией. Средняя продолжительность операции  $150 \pm 28$  мин.

Методика вертикализации соответствовала протоколу, утвержденному МЗ РФ, и осуществлялась при соблюдении следующих условий: не ранее 4 ч после окончания оперативного вмешательства (выбранный временной интервал связан с формированием надежного гемостаза в зоне операции); при полном восстановлении сознания и мышечного тонуса; при отсутствии клиники отека головного мозга; в условиях нормоволемии и стабильной гемодинамики. Вертикализация проводилась на роботизированной платформе – вертикализаторе "Анупов". Волемию контролировали проведением PLR-теста, при его непрохождении больным проводили коррекцию гиповолемии кристаллоидами. Удалялось первичное образование головного мозга 36 (35,6%) больным, 63 (62,4%) – вторичное (mts). С целью оценки безопасности данной процедуры у 22 (21,8%) пациентов оценивали скоростные показатели кровотоков в бассейне средней мозговой артерии (СМА) с обеих сторон.

**Результаты и обсуждение:** дополнительной инфузионной нагрузки потребовали 84 (83,2%) пациента, не прошедших PLR-тест. Это, по всей вероятности, связано с наличием дегидратации в результате необходимости интраоперационного ис-

пользования гиперосмолярных растворов. В группе пациентов с метастатическим поражением головного мозга успех был достигнут в 24 (67%) случаях, еще 3 (2,97%) пациента были успешно вертикализованы утром следующего дня. В группе первичных образований успешно вертикализованы 33 (52,4%) человека, еще 5 (4,95%) человек успешно вертикализованы утром следующего дня.

Для оценки безопасности процедуры вертикализации в раннем послеоперационном периоде использовали скоростные показатели кровотока в бассейне СМА на стороне операции. Под контролем УЗДГ обследовано 22 пациента. Получены следующие показатели линейной скорости

кровотока по СМА: перед началом виртуализации  $65,42 \pm 4,64$  см/с; при подъеме пациента до 20, 40 и 60° скорость кровотока практически не изменялась; небольшой рост отмечался при подъеме на 80° –  $71,33 \pm 6,26$  см/с и при возврате в исходное положение лежа –  $76,0 \pm 8,2$  см/с ( $p = 0,57$ ).

#### Выводы

1. Проведение PLR-теста перед началом вертикализации и адекватный уровень волемии обязательны.
2. Процедура вертикализации в раннем послеоперационном периоде не влияет на скоростные характеристики мозгового кровотока, что может свидетельствовать о ее безопасности.

*Докукин Алексей Анатольевич,*

*г. Нижний Новгород, ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России, врач анестезиолог-реаниматолог, gneezdo777@mail.ru*

**Aleksey A. Dokukin**

*Volga District Medical Centre under Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod,*

*Anesthesiologist and Emergency Physician. gneezdo777@mail.ru*

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-99-100

## СВЯЗЬ ВОЛЕМИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ С РАЗВИТИЕМ ОСТРОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ТОРАКАЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Жихарев В. А., Бостанова А. М., Шанина Л. Г.

ФБУЗ «НИИ-КНБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского», г. Краснодар, Россия

### THE RELATION BETWEEN VOLEMIC SUPPORT AND DEVELOPMENT OF ACUTE POST-OPERATIVE RESPIRATORY FAILURE AFTER THORACIC ONCOLOGIC SURGERY

Zhikharev V. A., Bostanova A. M., Shanina L. G.

S. V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia

Острая послеоперационная дыхательная недостаточность – гипоксемия ( $PaO_2/FiO_2 < 300$ ), которая сопровождается инфильтрацией легочной ткани на рентгенограммах без видимой на то причины, является нередким и достаточно опасным осложнением торакальных операций, часто приводящим к летальному исходу.

**Цель исследования:** определить связь скорости и объема инфузии в операционном периоде с развитием острой послеоперационной дыхательной недостаточности у пациентов, оперированных по поводу рака легких.

**Материалы и методы.** С 2014 по 2016 г. проведен ретроспективный анализ лечения 416 пациентов с диагнозом рака легкого, которым выполняли плановые открытые операции на легких разного объема. Пациентов разделили на 2 группы: с послеоперационной ОДН ( $n = 53$ ) и без нее ( $n = 319$ ). Физическое состояние пациентов соответствовало III функциональному классу по ASA. Интраопе-

рационно выполняли катетеризацию центральной вены, лучевой артерии, эпидурального пространства на уровне Th6-Th8. За 60 мин до разреза: антибиотикопрофилактика цефалоспорином II поколения, кетонал 100 мг с целью упреждающей анальгезии. За 2 ч до операции: инфузия 250 мл 20% глюкозы со скоростью 5 мг/кг × ч. Стандартная преоксигенация, введение в анестезию, интубация трахеи и главного бронха двухпросветной трубкой. Однолегочная вентиляция согласно концепции протективной ИВЛ. Поддержание анестезии севофлураном: MAC 0,5–0,6 в режиме minimal flow, миорелаксация – рокурония бромид, на кожный разрез и на этапе удаления препарата – фентанил 1 мкг/кг внутривенно. Постоянная инфузия 0,2% раствора в сочетании с фентанилом (2 мкг/мл) и адреналином (2 мкг/мл) 8–10 мл/ч в эпидуральный катетер (после выполненной тест-дозы). Интраоперационная инфузионная терапия раствором Рингера (2–8 мл/кг × ч). В зависимости от скорости инфузии пациентов раз-

делили на подгруппы: 2 мл/кг × ч – 32 пациента, 3 – 97 пациентов, 4 – 145 пациентов, 5 – 12 пациентов, 6 – 48 пациентов, 7 – 22 пациента и 8 – 26 пациентов.

Статистический анализ проводили с использованием параметрического критерия Studenta (t-тест), непараметрического  $\chi^2$  теста и критерия Манна – Уитни в зависимости от суточного водного баланса. Результаты двух групп сравнивали с использованием стандартных методов статистической обработки и программного обеспечения для персонального компьютера: Microsoft Excel 13 и Statistica 6,0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ).

**Результаты и обсуждение.** У 96 (25,8%) пациентов скорость интраоперационной инфузии составляла более 5 мл/кг × ч; 29 (7,8%) пациентов получали вазопрессорную поддержку норадреналином (до 0,5 мкг/кг × мин), что обусловлено действиями хирурга на структурах корня легкого и давлением на органы средостения ( $p > 0,05$  по критерию Манна – Уитни). У 53 пациентов развилась послеоперационная ОДН, проявившаяся снижением индекса оксигенации и легочной инфильтрацией, подтвержденной рентгенографией. Все эти пациенты получали инфузионную поддержку в объеме более

5 мл/кг в 1 ч (6 мл/кг в 1 ч – 16 пациентов; 7 мл/кг в 1 ч – 17 пациентов; 8 мл/кг в 1 ч – 20 пациентов). Достоверной разницы между пациентами этих подгрупп не получено ( $p > 0,05$  по критерию Манна – Уитни). У всех 53 пациентов отмечался положительный суточный водный баланс. Шесть (11,3%) пациентов умерли в результате присоединившейся в последующем пневмонии и сепсиса, у 2 из них развились несостоятельность культуры бронха, эмпиема и сепсис, приведшие к летальному исходу, несмотря на проводившиеся повторные операции.

Во время операции выявлена прямая ( $r = 0,915697$ ) корреляционная связь между скоростью инфузии и частотой послеоперационной ОДН. Скорость инфузии более 5 мл/кг × ч и «положительный» суточный баланс жидкости в ближайшем послеоперационном периоде являются значимыми предикторами снижения соотношения  $PaO_2/FiO_2$  и риска развития интерстициального отека легких. Кроме того,  $SvO_2$  в операционном периоде оказалась достоверно ниже у пациентов с развившейся впоследствии послеоперационной ОДН, в послеоперационном периоде различия возросли. Пациенты с послеоперационной ОДН значительно дольше находились на стационарном лечении, смертность у них также оказалась значимо выше.

**Таблица. Межгрупповые различия параметров периоперационного ведения у пациентов с послеоперационной ОДН и без нее ( $M \pm \sigma$ )**

*Table. Differences in parameters of post-operative management between the groups with post-operative acute respiratory failure and without it ( $M \pm \sigma$ )*

Показатели	Группа с острой послеоперационной дыхательной недостаточностью ( $n = 53$ )	Группа без острой послеоперационной дыхательной недостаточности ( $n = 319$ )	P (Критерий $\chi^2$ Пирсона)
Объем интраоперационной инфузии (мл/кг)	15,30 ± 1,28	8,80 ± 1,14	< 0,01
Скорость интраоперационной инфузии (мл/кг в 1 ч)	5,90 ± 1,49	3,50 ± 1,41	< 0,01
Операционная кровопотеря (мл)	284,10 ± 22,17	279,20 ± 25,44	> 0,05
Интраоперационный диурез мл/кг в 1 ч	0,70 ± 0,22	0,60 ± 0,21	> 0,05
Вазопрессорная поддержка (n/%)	4/7,5%	25/7,8%	> 0,05
Скорость инфузии жидкости в послеоперационном периоде 48 ч (мл / кг × ч)	0,37 ± 0,20	0,15 ± 0,15	< 0,05
Суточный баланс жидкости в первые 48 ч (мл/кг)	9,70 ± 4,94	2,50 ± 3,83	< 0,01
Скорость суточного диуреза в первые 48 ч (мл/кг × ч)	0,70 ± 0,22	1,20 ± 0,31	< 0,05
Продолжительность пребывания в стационаре (дни)	17,60 ± 5,51	9,4 ± 3,2	< 0,01
Госпитальная смертность (n/%)	6/11,3%	0	< 0,01

### Заключение

Корреляционная связь между скоростью инфузии во время операции и частотой послеоперационной ОДН прямая и сильная ( $r = 0,915697$ ). При скорости инфузии в операционном периоде до 5 мл/кг × ч риск послеоперационной ОДН и про-

должительность госпитализации уменьшаются, а смертность снижается с 11,3% до 0. Темп инфузии более 5 мл/кг × ч, положительный водный баланс, снижение  $SvO_2$  и соотношения  $PaO_2/FiO_2$  в операционном периоде – факторы риска развития послеоперационной ОДН.

**Бостанова Алина Магомедовна,**

г. Краснодар, Россия, НИИ ККБ 1, врач анестезиолог-реаниматолог, bostanchik-09@mail.ru

**Alina M. Bostanova**

Research Institute – Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Anesthesiologist and Emergency Physician. bostanchik-09@mail.ru

## МИТОХОНДРИАЛЬНО-АДРЕСОВАННАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ЭРОЗИИ РОГОВИЦЫ

Зерний Е. Ю.<sup>1</sup>, Кабанова Е. И.<sup>1,2</sup>, Бакшеева В. Е.<sup>1</sup>, Сотикова Л. Ф.<sup>2</sup>, Сенин И. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К. И. Скрябина, Москва, Россия

### MITOCHONDRially ADDRESSED ANTI-OXIDANT THERAPY FOR PREVENTION OF PERI-OPERATIVE CORNEAL EROSION

Zerniy E. Yu.<sup>1</sup>, Kabanova E. I.<sup>1,2</sup>, Baksheeva V. E.<sup>1</sup>, Sotikova L. F.<sup>2</sup>, Senin I. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A. N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>K. I. Skryabin Medical State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Moscow, Russia

Периоперационные эрозии роговицы (ПЭР) – распространенное офтальмологическое осложнение, выявляемое у пациентов, перенесших общую анестезию. По данным литературы, подобное осложнение наблюдается у 27–44% пациентов, причем риск его развития возрастает с увеличением продолжительности анестезии. Вероятность ухудшения зрительной функции сохраняется вплоть до нескольких дней послеоперационного периода. При этом могут происходить потеря части поля зрения, ухудшение остроты зрения, а также сочетание этих симптомов. Острота зрения может частично восстанавливаться, однако в целом прогноз в отношении зрительной функции при этих осложнениях является неблагоприятным. В связи с этим актуальной проблемой является разработка методик профилактики ПЭР.

В настоящее время считается, что одним из патогенетических факторов ПЭР является нарушение активности одной или нескольких секреторных слезных желез, вызванное продолжительным действием анестетика. Эти нарушения могут приводить к изменению биохимического состава и, как следствие, физико-химических и биохимических свойств слезы пациентов, нарушая ее протекторные свойства и способствуя развитию эрозий роговицы. В частности, ранее нами показано, что ПЭР развивается на фоне окислительного стресса в слезе и клетках роговицы.

**Цель работы:** исследование эффективности местной антиоксидантной терапии в виде премедикации для профилактики ПЭР.

**Материалы и методы.** Моделирование симптомов и признаков ПЭР проводилось на пигментированных кроликах (масса 2–3 кг) в условиях сертифицированных вивариев НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ. Содержание животных производилось в стандартных условиях, включающих обычный пищевой рацион, световой режим 12 ч день/ночь и дневную освещенность 20–30 лк. Экспериментальные животные подвергались общей анестезии

путем внутримышечных инъекций коммерческого анестетика, содержащего 50 мг/мл тилетамина и 50 мг/мл золазепамы, в дозировке 15 мг препарата на 1 кг массы животного. Длительность экспериментальной анестезии составляла около 6 ч. Животным экспериментальных групп непосредственно перед анестезией проводилась антиоксидантная терапия местно, конъюнктивально растворами митохондриально-адресованного антиоксиданта пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) в концентрациях 0,25, 2,5 или 7,5 мкМ.

Для всех животных перед и непосредственно после проведения анестезии определены клинические признаки эрозий роговицы методом окрашивания ее поверхности низкомолекулярным флюоресцеином и последующей оценки площади окрашенных участков при помощи офтальмоскопии. Степень повреждения поверхности роговицы (клинический показатель) оценивали по флюоресцеиновой шкале от 0 до 4 баллов в зависимости от размера окрашенной поверхности: нет окрашивания (0 баллов), окрашивание 0–12,5% поверхности (1 балл), окрашивание 12,5–25,0% поверхности (2 балла), 25–50% поверхности окрашено (3 балла), окрашивание более 50% поверхности (4 балла).

Для патоморфологической характеристики выявленных повреждений роговицы экспериментальные животные, перенесшие общую анестезию, подвергнуты эвтаназии, после чего проведена энуклеация их глазных яблок и получены образцы ткани роговицы для гистологических исследований.

**Результаты и обсуждение.** Поскольку традиционные антиоксиданты имеют достаточно низкую эффективность и биодоступность, связанные с их ограниченной способностью нейтрализовать активные формы кислорода в митохондриях, где образуется более 90% таких форм, для проведения антиоксидантной терапии ПЭР использован антиоксидант ПДТФ, обладающий повышенной эффективностью действия, основанной на его способности проникать внутрь митохондрий и, как следствие,

подавлять генерацию активных форм кислорода непосредственно в месте их образования.

На первом этапе, при клинических исследованиях с помощью флюоресцеинового теста, проведено тестирование эффективности различных вариантов антиоксидантной терапии для профилактики ПЭР. Результаты экспериментов представлены в табл., из которой видно, что применение препарата ПДТФ имело ярко выраженный терапевтический эффект, который усиливался с увеличением используемой дозы препарата. Так, премедикация с помощью 7,5 мкМ ПДТФ подавляла развитие патологического процесса в роговице непосредственно после выхода из анестезии.

Проведенные наблюдения в целом согласуются с результатами гистологических исследований. Так, в случае группы контроля наблюдались наиболее морфологически выраженные эрозии сразу после выхода из анестезии. Среди этих изменений – появление в эпителии роговицы полей клеток с типичными картинами апоптоза (гиперконденсацией хроматина, кариорексисом), а также с признаками гидропической дистрофии – просветлением и расширением цитоплазмы. Гидропическая дистрофия является пренекротическим состоянием, что согласовывалось с наличием в эпителии роговицы таких животных признаков гибели клеток, мультифокальным снижением толщины эпителия роговицы, а также присутствием участков гибели всех

**Таблица.** Клиническая характеристика эрозивных повреждений роговицы в условиях общей анестезии на фоне антиоксидантной премедикации ПДТФ

*Table.* Clinical characteristics of corneal erosion under general anesthesia during anti-oxidant pre-medication with PDTP

Группа	Контроль	0,25 мкМ	2,5 мкМ	7,5 мкМ
Клинический показатель, баллы	2,27 ± 0,23	1,02 ± 0,14	0,61 ± 0,09	0,32 ± 0,04

слоев эпителия с обнажением стромы. В отличие от этого, у животных, получавших премедикацию с использованием ПДТФ, практически отсутствовали фокусы тотального разрушения эпителия. Более того, в роговице кроликов, получавших ПДТФ, не зафиксировано пренекротических и некротических изменений и не найдено типичных баллонных клеток с увеличенной и просветленной цитоплазмой. К изменениям, зафиксированным в этом случае, можно было отнести наличие единичных клеток в состоянии апоптоза, вследствие которого толщина эпителия роговицы в отдельных участках была снижена. При этом наименее выраженное снижение толщины было найдено в результате премедикации 7,5 мкМ ПДТФ.

**Заключение.** Впервые продемонстрирована перспективность применения препарата 7,5 мкМ ПДТФ для профилактики эрозий роговицы в условиях общей анестезии.

**Сенин Иван Иванович,**

Москва, Россия, НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ, ведущий научный сотрудник, [senin@belozersky.msu.ru](mailto:senin@belozersky.msu.ru)

**Ivan I. Senin**

A.N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia Leading Researcher.  
[senin@belozersky.msu.ru](mailto:senin@belozersky.msu.ru)

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-102-104

## КОМФОРТ ВО ВРЕМЯ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ С ПОЗИЦИИ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

Лучанский В. В., Алексеев Е. М.

ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

COMFORT DURING CAROTID ENDARTERECTOMY UNDER REGIONAL ANESTHESIA FROM THE DOCTOR'S AND PATIENT'S POSITIONS

Luchanskiy V. V., Alekseev E. M.

Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russia

Ишемический инсульт – одна из ведущих причин потери трудоспособности населения развитых стран. Атеросклероз бифуркации общей сонной артерии является главной причиной ишемических инсультов, составляя примерно 20% всех инсультов. Каротидная эндартерэктомия является одним из

вмешательств, позволяющих снизить риск первичного и повторного инсульта.

Выбор метода анестезии определяется возможностями интраоперационного мониторинга церебральной перфузии. Золотым стандартом является метод динамического неврологического контроля в

условиях регионарной анестезии (РА) при сохраненном сознании пациента.

Как правило, РА неплохо переносится пациентами, в том числе с высокими грациями по ASA (III–IV). Особенно целесообразно использование операции при сохраненном сознании при невозможности применения альтернативных методов мониторинга. Такими методами являются ультразвуковая транскраниальная доплерография и бифронтальная церебральная оксиметрия (уровень доказательности B).

**Цель:** оценить адекватность обезболивания и уровень интраоперационного комфорта во время каротидной эндартерэктомии с позиций пациента и врача.

**Материалы и методы.** Ежегодно в ФГБУ «ФЦН» г. Новосибирска выполняется около 250 реконструктивных вмешательств на сонных артериях. С 2013 по 2015 г. преимущественным методом анестезии являлась РА шейного сплетения при сохранении сознания пациента для проведения динамического нейромониторинга. Абсолютными показаниями к РА считались отсутствие акустического окна для ТК УЗДГ (18% пациентов), наличие гетерогенной бляшки с высокой вероятностью эмбологенности (3%), наличие грубого атеросклеротического поражения контралатеральной ВСА (3,9%). Для поддержания уровня неглубокой седации (от -1 до -2 по шкале RASS) использовали введение дексметомидина в дозе  $0,75 \pm 0,25$  мкг/кг  $\times$  мин. При недостаточности анальгезии применяли фентанил в дозе не более 100 мкг.

Около 75% пациентов составляют люди пожилого и старческого возраста (59% – пожилой и 16% – старческий возраст). Большая часть пациентов (92,3%) страдала артериальной гипертензией, у значительной части (39,4%) была ишемическая болезнь сердца в различных вариантах, включая состояние после аортокоронарного шунтирования, стентирования (17,3%), постинфарктный кардиосклероз (18,2%), различные нарушения ритма – 7,7%. Хроническую сердечную недостаточность имели 23,1% больных, сахарный диабет – 14,5%. Значительное число (около 40%) пациентов имели комбинацию от двух до четырех сопутствующих заболеваний, ухудшающих прогноз послеоперационного исхода. При оценке физического состояния по шкале ASA наибольшее количество пациентов соответствовало 3-му классу (47,5%).

Проведена предоперационная оценка риска летальности и морбидности по T. M. Sundt et al. Как правило, у больных с выраженными ангиографическими факторами риска на фоне мультифокального атеросклероза определялись и общесоматические и неврологические факторы риска, что заставляло относить их к III и IV группам по Sundt.

У 112 пациентов, перенесших операцию каротидной эндартерэктомии под РА, хорошо понимавших обращенную речь и свободно изъяснявшихся на русском языке, проведен анализ интенсивности боли

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Опрос проводили сразу после операции и на следующий день после операции. В исследование не вошли пациенты при наличии любого вида афазии, при отсутствии ориентации в собственной личности, пространстве и времени.

Также давалась оценка интенсивности болевых ощущений пациента анестезиологом, проводившим анестезию.

**Результаты.** При анализе результатов опроса пациентов выяснилось, что почти 9% пациентов не ощутили никакой боли, их оценка по десятибалльной шкале равнялась нулю. Около 50% пациентов оценивали боль от 1 до 4 баллов ВАШ, что соответствует умеренной–средней интенсивности неприятных ощущений. 35,7% опрошенных характеризовали ощущения как боль выше средней интенсивности, что соответствовало 5 баллам ВАШ. В то же время анестезиологи поставили такую оценку лишь 5,5% пациентов. Оценили свои ощущения на 6 баллов 5,3% пациентов, что соответствует сильной боли по ВАШ. Это явилось полной неожиданностью для анестезиолога в операционной и реаниматолога в палате, оценка 6 баллов не встретилась ни разу при опросе врачей.

Обратило на себя внимание несоответствие более оптимистичной оценки врача и больного, спектр неприятных ощущений которого явно смещен в более «болезненную» область. Число совпадений в оценке, к сожалению, составило только 21%. Почти 87% пациентов отмечали другие факторы дискомфорта, такие как длительное нахождение в вынужденном положении, затруднение дыхания, наличие операционного белья на лице. В то же время следует отметить, что болевые ощущения и дискомфорт более высоких градаций, таких как «очень сильная боль» и «самая сильная боль» (выше 6 баллов по ВАШ), не отметил никто из пациентов.

**Выводы.** Использование РА при каротидной эндартерэктомии обосновано возможностью проведения динамического неврологического контроля как достоверного способа оценки степени компенсации коллатерального кровотока при пережатии ВСА. РА является методом выбора для пациентов с ограничением возможностей проведения инструментального мониторинга, что дает возможность своевременного проведения мер для профилактики интраоперационных ишемических повреждений.

Уровень болезненности, субъективно оцененный пациентами, находился в границах от отсутствия боли до боли выше средней выраженности, с наиболее частым представлением в зоне боли умеренной интенсивности, что свидетельствует о неплохой переносимости процедуры.

Оценка болевых ощущений выявила несоответствие представлений врача и пациента о выраженности интраоперационного дискомфорта. Анестезиолог часто недооценивает интенсивность негативных ощущений пациента, что приводит к недостаточному обезболиванию в интраопераци-

онном и послеоперационном периоде, нарушениям гемодинамики, возможным когнитивным расстрой-

ствам. Этот фактор необходимо учитывать при планировании схемы анестезии.

**Лучанский Всеволод Вячеславович,**

г. Новосибирск, Россия, ФГБУ ФЦН МЗ РФ, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, *luchansky@yandex.ru*

**Vsevolod V. Luchanskiy**

*Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.*

*luchansky@yandex.ru*

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-104-105

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ

Матлубов М. М., Семенихин А. А., Хамдамова Э. Г.

АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии», Самаркандский медицинский институт, г. Самарканд, Республика Узбекистан

### THE SELECTION OF THE MOST OPTIMAL ANAESTHESIOLOGIC TACTICS DURING CAESAREAN SECTION IN OBESE PATIENTS

Matlubov M. M., Semenikhin A. A., Khamdamova E. G.

Republical Specialized Scientific Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, Samarkand Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Давно установлено, что оптимальным способом анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения является спинальная и эпидуральная анестезия. В то же время их техническое выполнение у пациенток с ожирением нередко сопровождается значительными техническими трудностями. Практически не решенной остается проблема выбора способа обезболивания с учетом индекса массы тела (ИМТ), степени сохранности адаптационно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы (АПВСС) и операционно-анестезиологического риска.

**Цель исследования:** совершенствование существующих и разработка новых патогенетически обоснованных подходов анестезиологической защиты при оперативном родоразрешении женщин с ожирением.

**Материал и методы исследования.** Клинические наблюдения охватывают 314 женщин в возрасте от 22 до 40 лет при сроках гестации 37–39 недель, из них 280 беременных с высоким ИМТ составили основную группу, а 34 беременных с нормальной массой тела (ИМТ 19–24,9 кг/м<sup>2</sup>) – контрольную. Анализ также подвергнут архивный материал – 240 историй родов пациенток с избыточной массой тела и ожирением. У 91 беременной ИМТ составлял 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, у 215 – 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, у 124 – 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, у 90 – ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>. Все беременные и роженицы оперированы в плановом порядке, продолжительность операции колебалась от 30 мин до 2,5 ч. Регионарные способы обезболивания использованы у 464 (83,7%), варианты общей анестезии –

у 90 (16,2%) пациенток. Исследована центральная гемодинамика с использованием метода эхокардиографии, с помощью аппаратов ACCUVIXQX (Япония), Mindray (Китай) и аппарата ТРИТОН (Россия). Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирографии (SpiroComStandart, Украина). КОС и газовый состав крови – микрометодом Аструпа с помощью аппарата SIMENS-348. Для оценки исходного функционального состояния сердечно-сосудистой системы использовали 6-минутную шаговую пробу, пробу Штанге и нитроглицериновую пробу. Об эффективности анестезии судили по математическому анализу сердечного ритма, суммарному кортизолу плазмы крови (радиоиммунный метод), скорости экскреции НА с мочой (флюорометрический метод). Для выбора оптимальной анестезиологической тактики и определения предродовой медикаментозной подготовки использовали многофакторную шкалу дородовой оценки степени сохранности АПВСС применительно для беременных с ожирением. Все числовые величины, полученные при исследовании, обработаны с помощью метода вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты.** При сроках гестации в 37–39 недель у беременных с нормальной массой тела (ИМТ – 19,0–24,9 кг/м<sup>2</sup>) показатели центральной и периферической гемодинамики соответствовали нормативам здоровых беременных из регионов с высокой рождаемостью при аналогичных сроках гестации. Имел место нормокинетический тип кровообращения. Увеличение ИМТ до 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> при

тех же сроках гестации провоцировало умеренно выраженные нарушения гемодинамики – достоверное снижение разовой и минутной производительности сердца на 16,6 и 13,9% соответственно, повышение СДД и ОПСС на 5,5 и 18,1% в сравнении с беременными с нормальной массой тела. У преобладающего большинства пациенток (64,7%) имел место нормокинетический режим кровообращения. Увеличение ИМТ до 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 1-й степени) сопровождалось достоверным, в сравнении с группой беременных с нормальной массой тела, учащением ЧСС на 11,6%, повышением СДД и ОПСС на 12,8 и 38,5% соответственно, а также снижением УИ, СИ, КФР на 25,7; 17,7; 27,3% соответственно. На этом фоне достоверно учащалась ЧД до  $23,9 \pm 0,4$  в минуту (24,5%), ДО, МЛД, ЖЕЛ, МВЛ снижались соответственно на 32,1; 14,5; 38,5; 37,3%. Результаты функциональных нагрузочных проб свидетельствовали о прогрессирующем снижении АПВСС. В 56,3% наблюдений имел место нормокинетический режим кровообращения, в 40,6% – гипокинетический. Увеличение ИМТ до 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> сопровождалось достоверным снижением по сравнению с беременными с нормальной массой тела, УИ, СИ, КФР на 34,5; 28,6; 30% соответственно, что свидетельствует о предпосылке к развитию сердечной недостаточности. Одновременно повышалось СДД, ОПСС на 20,6; 71,6%, ЧСС учащалась на 10,1%. Прогрессивно ухудшались результаты функциональных нагрузочных проб. Намечалась четкая тенденция перехода нормокинетического режима кровообращения в гипокинетический (91,3%). Использование СА и ЭА у пациенток с ИМТ 25,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> и сохраненными АПВСС, при условии индивидуального подбора оптимальных доз местных анестетиков, обеспечивало гемодинамическую стабильность в течение всего интраоперационного периода. Эффективность анестезии подтверждалась умеренно выраженной активизацией симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-адреноренальной систем в ответ на операционную травму. Комплексное клинично-функционально-биохимическое обследование группы женщин со сниженными АПВСС и ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, оперированных под СА и ЭА в разных вариантах, показало, что при использовании СА и ЭА перед кожным разрезом на вы-

соте полного сегментарного сенсорно-моторного и симпатического блока формируется выраженная артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки. На последующих этапах анестезии и операции нарушения гемодинамики были не столь выражены. Увеличение ИМТ до 40 и более кг/м<sup>2</sup> сопровождалось прогрессивным снижением по сравнению с беременными с нормальной массой тела (УИ, СИ, КФР), что свидетельствовало о формировании сердечной недостаточности. СДД, ОПСС повышались относительно группы беременных с нормальной массой тела на 26,8 и 90,8% соответственно. Параллельно ухудшались результаты нагрузочных функциональных проб. В 100% наблюдений имел место гипокинетический режим кровообращения. Пациенткам с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> и резко сниженными АПВСС наиболее оптимальными способами анестезиологического пособия избраны варианты общей многокомпонентной и комбинированной мультимодальной анестезии с искусственной вентилиацией легких. Отказ от нейроаксиальной блокады обусловлен прежде всего реальной возможностью срыва компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы в ответ на сегментарную симпатическую блокаду, а также техническими трудностями при выполнении регионарных блокад.

#### Выводы

1. При сроках гестации 37–39 недель и ИМТ до 35 кг/м<sup>2</sup> имеют место только незначительные изменения. У пациенток с ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup> формируются более выраженные патологические отклонения, требующие дородовой коррекции.
2. Интегральная система многофакторного прогнозирования риска осложнений во время абдоминального родоразрешения и степень сохранности АПВСС позволяют установить индивидуальный риск, определить анестезиологическую и акушерскую тактику, а также направленность лечебных и профилактических мероприятий.
3. Основной гарантией безопасного течения анестезии при абдоминальном родоразрешении у женщин с ожирением является индивидуальный подход к выбору способа анестезиологического пособия с учетом ИМТ, степени сохранности АПВСС, риска интраоперационных анестезиологических осложнений.

**Хамдамова Элеонора Гафаровна,**

г. Самарканд, Узбекистан, Самаркандский медицинский институт, старший преподаватель, [eleonora1946@mail.ru](mailto:eleonora1946@mail.ru)

**Eleonora G. Khamdamova**

Samarkand Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan, Senior Teacher. [eleonora1946@mail.ru](mailto:eleonora1946@mail.ru)

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-106-107

## АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ БЛОКАДЫ БЕДРЕННОГО НЕРВА ЛИБО ПРИВОДЯЩЕГО КАНАЛА В СОЧЕТАНИИ С БЛОКАДОЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОГО НЕРВА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Морозов Д. В., Боронина И. В., Рябцева А. А., Никулина Т. А.

ГОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», г. Воронеж, Россия

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» г. Воронеж, Россия

ANALGESIC EFFICIENCY AND EFFECT ON MOTOR FUNCTION OF THE LOWER EXTREMITY OF BLOCK OF FEMORAL NERVE OR ADDUCTOR CANAL COMBINED WITH TIBIAL NERVE BLOCK AFTER TOTAL KNEE REPLACEMENT

Morozov D. V., Boronina I. V., Ryabtseva A. A., Nikulina T. A.

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia,

Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Voronezh, Russia,

Интенсивность послеоперационного болевого синдрома после эндопротезирования коленного сустава значительно превышает таковую после эндопротезирования тазобедренного сустава. Системное введение анальгетиков в большинстве случаев недостаточно эффективно и не купирует боли при движении. Для достижения хороших функциональных результатов при эндопротезировании коленного сустава требуются разработка сустава и активизация пациента в ближайшем послеоперационном периоде, что предъявляет особые требования к качеству послеоперационного обезболивания. Проксимальные блокады поясничного и крестцового сплетения обладают хорошей анальгетической эффективностью, но вызывают моторную блокаду всей нижней конечности.

**Цель:** сравнить эффективность и побочные эффекты пролонгированных блокад бедренного нерва и более дистальной блокады приводящего канала (adductorcanal) в сочетании с блокадой большеберцового нерва на интенсивность послеоперационного болевого синдрома (ПБС) и моторную функцию нижней конечности.

**Материал и методы:** исследования проведены у 825 пациентов, которым в 2013–2017 гг. выполнено эндопротезирование коленного сустава. Оперативное вмешательство проводили в условиях спинальной анестезии. С целью послеоперационного обезболивания выполняли блокаду *n. femoralis*, приводящего канала (обычно при этой блокаде блокируется *n. saphenus*, нервы *kvastusmedialis* и в некоторых случаях *obturatorius*) и *n. tibialis* в условиях УЗ-визуализации. При выполнении блокады *n. femoralis* и приводящего канала катетеризировали перинеуральное пространство. Для продленной послеоперационной анальгезии болюсно вводили 0,2% ропивакаин. Всем пациентам в качестве компонентов мультимодальной

анальгезии назначали парацетамол и НПВС по временной схеме. Опиоидные анальгетики вводили по требованию. В зависимости от выполняемых блокад пациенты разделены на группы: F – блокада только бедренного нерва, FT – блокада бедренного и большеберцового нерва, AT – блокада приводящего канала и большеберцового нерва. Исследовали интенсивность ПБС по ВАШ в покое и при движении, потребность в опиоидных анальгетиках, выраженность моторной блокады нижней конечности по 5-балльной шкале (manual muscle testing grading scale).

**Результаты:** интенсивность ПБС в покое и при движении была достоверно выше в группе F на первые послеоперационные сутки. Также в этой группе была достоверно выше потребность в опиоидных анальгетиках (табл.).

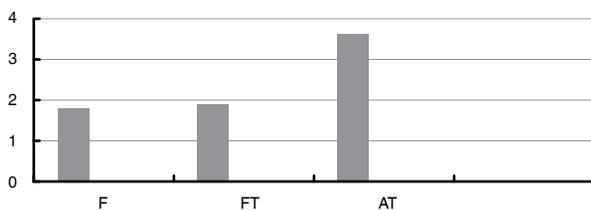
**Таблица. Интенсивность ПБС покой/движение на 1-е сут эндопротезирования коленного сустава**

**Table. Intensity of patellofemoral pain syndrome at motion/rest in 1 day after total knee replacement**

Системное обезболивание		Блокада <i>n. femoralis</i> (F)		Блокада <i>n. femoralis</i> + <i>n. tibialis</i> (FT)		Блокада Adductorcanal + <i>n. tibialis</i> (AT)	
Покой	Движение	Покой	Движение	Покой	Движение	Покой	Движение
4,9	9,1	2,8	5,9	1,3	2,8	1,4	2,7

Достоверных различий между группами в интенсивности ПБС и потребности в опиоидных анальгетиках на 2-е послеоперационные сутки не было.

В группах F и FT наблюдалась моторная блокада 0,9–1,1 балла, связанная со слабостью четырехглавой мышцы бедра. В группе ST клинически значимого моторного блока не зарегистрировано (рис.).



**Рис.** Оценка мышечной силы н/к по 5-балльной шкале (manual muscle testing grading scale) через 8 ч после оперативного вмешательства

**Fig.** 5-score manual muscle testing grading scale in 8 hours after surgery

**Заключение.** Блокада ветвей бедренного и седалищного нерва является эффективным методом

послеоперационного обезболивания после эндопротезирования коленного сустава. Блокады только бедренного нерва может быть недостаточно для достижения качественного обезболивания, позволяющего активную разработку сустава в раннем послеоперационном периоде. Сочетание блокады ветвей бедренного нерва с блокадой большеберцового нерва значительно улучшает качество послеоперационного обезболивания в первые послеоперационные сутки. Блокада приводящего канала по сравнению с блокадой *n. femoralis* не сопровождается слабостью четырехглавой мышцы бедра при равной анальгетической эффективности, что может являться преимуществом для активизации больных в раннем послеоперационном периоде.

**Морозов Дмитрий Владимирович,**

г. Воронеж, Россия, БУЗ ВО «ВОКБ № 1», врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением, dmorozov62@yandex.ru

**Dmitry V. Morozov**

Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Voronezh, Russia, Anesthesiologist and Emergency Physician, Head of Department. dmorozov62@yandex.ru

**Никулина Татьяна Александровна,**

г. Воронеж, Россия, БУЗ ВО «ВОКБ № 1», врач анестезиолог-реаниматолог, tanya-turbina@mail.ru

**Tatiana A. Nikulina**

Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Voronezh, Russia, Anesthesiologist and Emergency Physician. tanya-turbina@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-107-108

## ПОИСК БЕЗОПАСНОГО МЕТОДА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

Рычков И. А., Гаряев Р. В.

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

### SEARCHING FOR SAFE PAIN RELIEF IN TRANSURETHRAL RESECTION OF URINARY BLADDER IN HIGH RISK PATIENTS

Rychkov I. A., Garyaev R. V.

Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia

В структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями мужского населения РФ доля рака мочевого пузыря составляет 4,4%. Среди заболевших, как правило, пациенты пожилого и старческого возраста, которые часто имеют выраженную сопутствующую патологию систем кровообращения и дыхания, а также различные когнитивные нарушения. У таких пациентов использование спинальной анестезии при трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря предпочтительнее общей. Однако при удалении опухоли, расположенной на боковой стенке мочевого пузыря, несмотря на эффективный спинальный блок, существует высокая вероятность того, что электрический импульс петли резектоскопа проникнет сквозь

стенку мочевого пузыря и достигнет двигательных волокон проходящего здесь в непосредственной близости от мочевого пузыря запирающего нерва. Такое электрораздражение нерва приведет к немедленному непредвиденному сокращению приводящих мышц бедра с резким приведением ноги, что может стать причиной перфорации стенки мочевого пузыря, опухолевой внутрибрюшной диссеминации, повреждения сосудов с развитием кровотечения, неполного удаления опухоли. По некоторым оценкам, спазм приводящих мышц бедра развивается в 20–53% случаев при выполнении ТУР мочевого пузыря. Методы предупреждения данного осложнения, включающие уменьшение наполнения мочевого пузыря промыв-

ным раствором, снижение мощности электрического импульса, использование биполярного резектоскопа, крепкую фиксацию бедра пациента, не могут считаться надежными, так как не в состоянии полностью исключить непреднамеренный рефлекс приводящих мышц. По данным литературы, даже использование мышечных релаксантов в условиях общей анестезии не может полностью предотвратить развитие рефлекса запирающего нерва. Возможно, оптимальным решением проблемы может стать сочетание спинальной анестезии с одно- или двусторонней проводниковой анестезией запирающего нерва.

**Цель работы:** дать предварительную оценку эффективности методики сочетания спинальной анестезии и блокады запирающего нерва для предотвращения спазма приводящих мышц, а также определить ее потенциальные преимущества в снижении риска периоперационных осложнений по сравнению с общей анестезией.

**Материал и методы.** Проанализированы данные, полученные при хирургическом лечении 21 больного (ASA II–III) в РОНЦ им. Н. Н. Блохина в 2017 г. в объеме ТУР мочевого пузыря. У всех пациентов диагностирован рак мочевого пузыря с локализацией опухоли (по данным цистоскопии, предоперационного ультразвукового или КТ-исследования) на боковой стенке. Для хирургического обезболивания применяли общую анестезию ( $n = 6$ ) либо спинальную анестезию с блокадой запирающего нерва под контролем нейростимуляции ( $n = 11$ ) или ультразвука с нейростимуляцией ( $n = 4$ ). В случаях спинальной анестезии субарахноидально на уровне L3-4 вводили ропивакаин в дозе 15 мг (готовили ex tempore путем смешивания 1% Наропина® 1,5 мл и 5% глюкозы (B\Braun) 1,5 мл). Проводниковую блокаду запирающего нерва выполняли после спинальной анестезии в литотомическом положении больного 2% раствором лидокаина в объеме 10 мл. При технике с использованием нейростимулятора изолированную иглу вводили в борозде под сухожилием длинной приводящей мышцы на расстоянии 2 см от места ее прикрепления к лонной кости, направляя к голове больного с небольшим наклоном таким образом, чтобы на глубине 2–4 см кончик иглы находился в пространстве под указанной мышцей. Начинали поиск с силой тока 0,8 мА, при необходимости слегка веерообразно меняли направление иглы. После достижения сокращения приводящих мышц снижали силу, добиваясь наличия сокращений при 0,3 мА, и вводили полную дозу лидокаина. При использовании ультразвука визуа-

лизировали переднюю и заднюю ветви запирающего нерва, проводили к ним изолированную иглу, подключенную к нейростимулятору с силой тока 0,3 мА, получали сокращения приводящих мышц и вводили лидокаин до достижения перинеурального распространения местного анестетика вокруг обеих ветвей запирающего нерва. Общая анестезия включала индукцию (фентанил 100 мкг, пропофол 1,5–2,5 мг/кг, рокурония бромид 0,3 мг/кг), установку ларингеальной маски, проведение низкопоточной искусственной вентиляции легких с поддержанием анестезии севофлураном 0,9–1,0 МАК.

**Результаты и обсуждение.** ТУР мочевого пузыря в запланированном объеме выполнена всем пациентам. Проводниковая блокада запирающего нерва была успешна во всех наблюдениях (как под контролем нейростимулятора, так и с двойным контролем с помощью ультразвука и нейростимулятора), что выражалось в полном отсутствии рефлекса запирающего нерва. Среди осложнений в группе спинальной и проводниковой анестезии следует отметить развитие у 2 пациентов из 15 интраоперационной брадикардии, легко купируемой атропином. В группе общей анестезии, несмотря на использование миорелаксантов, у 2 из 6 пациентов наблюдался рефлекс запирающего нерва при работе резектоскопом на боковой стенке. Сложность дозирования миорелаксантов заключалась в том, что продолжительность вмешательств была, с одной стороны, невелика, а с другой – непредсказуема. Это не позволяло вводить полную дозу недеполяризующего мышечного релаксанта. В то же время при использовании миорелаксантов короткого действия также могли возникать периоды частичного восстановления нервно-мышечной проводимости с реализацией рефлекса запирающего нерва. Из осложнений интраоперационного периода в группе общей анестезии у 3 из 6 пациентов была брадикардия, у 2 – артериальная гипотензия.

**Заключение.** Использование спинальной анестезии с проводниковой блокадой запирающего нерва при ТУР опухоли, расположенной на боковой стенке мочевого пузыря, способно предотвратить развитие непреднамеренного рефлекса запирающего нерва, гарантировать безопасные и комфортные условия для выполнения вмешательства. При данном виде обезболивания, по сравнению с общей анестезией, имеется тенденция к меньшему количеству осложнений со стороны системы кровообращения. Для более точных выводов необходимо продолжить исследование и набрать большее количество наблюдений.

**Рычков Иван Анатольевич,**

Москва, Россия, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,  
врач анестезиолог-реаниматолог, ivanmma@rambler.ru

**Ivan A. Rychkov**

Blokhin Russian Oncology Research Center, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, Anesthesiologist and Emergency Physician.  
ivanmma@rambler.ru

## МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Смирнова Н. Н.<sup>1</sup>, Онищенко Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет, г. Донецк, Украина

<sup>2</sup>НЛПУ «Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение», г. Донецк, Украина

### CEREBRAL BLOOD FLOW AND POST-OPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN ABDOMEN SURGERY

Smirnova N. N.<sup>1</sup>, Onischenko E. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>Donetsk Regional Clinical Medical Union, Donetsk, Ukraine

Реакция организма на анестезию, операционную травму представляет собой универсальный комплексный ответ биологической системы на стрессовое воздействие, одной из мишеней которого является центральная нервная система. Наиболее распространенная форма церебральных нарушений в этом периоде – послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Этиологические факторы ПОКД, способы прогнозирования и профилактики являются предметом изучения современной науки.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь изменений мозгового кровотока и риска возникновения ПОКД при оперативных пособиях на брюшной полости.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 93 пациента (25 мужчин, 68 женщин), которым выполняли операции на прямой и ободочной кишке по поводу опухолевых и воспалительных заболеваний (правосторонняя гемиколонэктомия – 19, левосторонняя гемиколонэктомия – 17, субтотальная колонэктомия – 9, брюшноанальная резекция прямой кишки – 48). Возраст пациентов от 50 до 67 лет. Критериями исключения являлись: отягощенный неврологический анамнез и наличие выраженных цереброваскулярных нарушений; наличие органических поражений ЦНС, эпилепсии, психических заболеваний в анамнезе; тяжелые сотрясения головного мозга, инсульты; тяжелая соматическая патология; деменция; отягощенный алкогольный, наркологический или токсикологический анамнез. У всех больных использовали комбинированную анестезию, искусственную вентиляцию легких и эпидуральную блокаду. До начала операции выполняли пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th8–Th10 и анестезию дополняли постоянным введением ропивакаина (концентрация 2 мг/мл) со скоростью 6–14 мл/ч. Общую анестезию проводили по следующей методике. Выполняли премедикацию атропина сульфатом, дексаметазоном и фентанилом. Для индукции использовали тиопентал натрия в дозе 5–6 мг/кг и рокурония бромид 0,9 мг/кг. После индукции интубировали трахею. Для поддержания анестезии использовали наркоз-

но-дыхательную смесь севофлурана и кислорода с поддержанием МАК на уровне 0,8–0,7. Анальгезию поддерживали фракционным введением фентанила (1–3 мкг/кг каждые 20–30 мин). Интраоперационный мониторинг показателей проводили согласно Гарвардскому стандарту (ЭКГ, частота сердечных сокращений, неинвазивное измерение артериального давления, SpO<sub>2</sub>, капнометрия, термометрия). Церебральную гемодинамику изучали за сутки до операции и в день операции после вводной анестезии, но до выполнения кожного разреза, с помощью метода транскраниальной доплерографии: трансстемпоральным доступом справа измерялись количественные параметры кровотока в области M1 сегмента средней мозговой артерии: максимальная систолическая скорость кровотока, минимальная диастолическая скорость кровотока, средняя скорость кровотока. Скрининговая оценка когнитивного статуса пациентов проводилась за день до операции и на 5-й день после нее с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест). Для диагностики ПОКД использовали «индекс оценки надежности» (RCI), представляющий собой величину разницы между первичной и повторной оценками, стандартизованную по стандартной ошибке этой разницы. Пороговое значение RCI соответствовало 1,96.

Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с помощью пакетов лицензионных программ Microsoft Excel 2007, Statistica 10.

**Результаты и обсуждение.** В предоперационном периоде по результатам исследования MoCA 58 (62,4%) больных показали уровень умеренных когнитивных нарушений. В послеоперационном периоде 4 (4,3%) пациента отказались от повторного прохождения нейропсихологического тестирования и были исключены из дальнейшего анализа, остальные 89 (95,7%) прошли оценку с использованием MoCA-теста в альтернативном варианте для уменьшения эффекта обучения. Ухудшение когнитивных функций (RCI > 1,96) выявлено у 58 (65,2%) обследованных.

Изучение мозгового кровотока за сутки до оперативного вмешательства выявило соответствие показателей возрастной норме у 81 (91%) пациента. При повторном измерении изменение систолической и диастолической скорости кровотока в разной степени зафиксировано у всех пациентов. Большим колебаниям подверглось изменение систолической составляющей. Учитывая различие возрастных норм для возрастных групп, рассчитали степень изменения систолической скорости мозгового кровотока ( $\Delta$ ССК).  $\Delta$ ССК менее 10% зафиксировано у 24 (27%) пациентов; 10–20% – 8 (8,9%); 20,1–25,0% – 7 (7,9%); 25,1–30,0% – 12 (13,5%); 30,1–35,0% – 26 (29,2%); более 35% – 11 (12,4%); увеличение менее 10% у 1 (1,1%). Полученные результаты согласуются с данными литературы об изменении церебральной гемодинамики во время

оперативного вмешательства (Овезов А. М. и др., 2015; Мозалев А. С., 2009).

Анализ изменения RCI и  $\Delta$ ССК выявил сильную корреляционную связь ( $r = 0,721, p < 0,05$ ) между показателями. Дальнейшая статистическая обработка результатов исследования позволила выделить прогностически значимый уровень изменения мозгового кровотока для развития ПОКД: при снижении систолической скорости кровотока более 30% от дооперационных показателей возрастает вероятность развития или усугубления когнитивных нарушений, изменение менее 10% является физиологическим и не приводит к патологическим изменениям в ЦНС (табл.).

**Заключение.** Выявлена связь между интраоперационным ухудшением церебральной гемодинамики и развитием ПОКД. Прогностически неблагоприятным является снижение скорости мозгового кровотока более 30%.

**Таблица. Взаимосвязь степени изменения скорости кровотока по СМА и RCI**

*Table. Relation of the degree of changes in blood flow velocity as per CMA and RCI*

Статистические показатели $\Delta$ ССК	ОШ	95%-ный ДИ	$\chi^2$	$\chi^2$ с поправкой Йейтса	Критич. значение $\chi^2$	Уровень значимости	Сила связи*
Менее 10%	0,008	0,001–0,065	48,6	45,2	3,841	$p < 0,01$	сильная
10–20%	0,317	0,071–1,425	2,435	1,385	3,841	$p > 0,05$	слабая
20,1–25,0%	3,84	0,4–33,4	1,692	0,798	3,841	$p > 0,05$	слабая
25,1–30,0%	1,95	0,48–7,647	0,867	0,372	3,841	$p > 0,05$	несущественная
30,1–35,0%	25,8	3,29–202,26	17,38	15,43	3,841	$p < 0,01$	относительно сильная

*Примечание:* \* – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea&Parker

**Онищенко Евгений Викторович,**

г. Донецк, Украина, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, врач-анестезиолог, evodom@mail.ru

**Evgeniy V. Onischenko**

Donetsk Regional Clinical Medical Union, Donetsk, Ukraine, Anesthesiologist and Emergency Physician. evodom@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-5-110-111

## ЦИТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ МИТОХОНДРИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ КСЕНОНОВОЙ АНЕСТЕЗИИ

Шветский Ф. М.<sup>1</sup>, Потиевская В. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ», <sup>2</sup>ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия

CYTOMORPHOMETRIC SPECIFIC CHANGES IN THE STRUCTURE OF LYMPHOCYTE MITOCHONDRIA IN XENON ANESTHESIA

Shvetskiy F. M.<sup>1</sup>, Potievskaya V. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Municipal Clinical Hospital no 51 of Moscow Health Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Перспективным направлением современной медицины является изучение возникновения заболеваний на молекулярно-клеточном уровне. Одной

из причин нарушения клеточного энергообмена является митохондриальная дисфункция. Заболевание, связанные с нарушением митохондриальных

функций, чрезвычайно разнообразны. В последнее время для диагностики нарушений клеточного энергообмена используется цитохимический метод определения активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови (метод Р. П. Нарциссова).

В то же время постоянно ведется поиск методов коррекции митохондриальных дисфункций. Наше внимание привлек ксенон – инертный газ, используемый для анестезии и обладающий рядом дополнительных положительных влияний на основные функциональные системы организма человека. Исходя из вышеизложенного, обоснована цель исследования – выявить морфофункциональные характеристики реакций митохондрий в лимфоцитах периферической крови до и после ингаляции ксенон-кислородной смеси у здоровых добровольцев.

**Материалы и методы:** 12 добровольцам в возрасте от 21 до 28 лет проводили масочные ингаляции ксенон-кислородной газовой смеси. Перед началом ингаляции проводили денитрогенизацию двумя

вдохами чистого кислорода через лицевую маску. Длительность ингаляции составляла 3 мин. Соотношение концентраций ксенона и кислорода в подаваемой газовой смеси составило 70/30 соответственно. Скорость потока газовой смеси варьировала от 3,5 до 5,5 л/мин. Расход ксенона составлял 3,5–4,5 л на ингаляцию. Все респонденты во время ингаляции поддерживали вербальный контакт с оператором.

**Результаты:** показатели общей оптической плотности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и НАДН-дегидрогеназы (НАДН-ДГ) лимфоцитов периферической крови после проведения сеанса дыхания превышали значения показателей до ингаляции ксенон-кислородной смесью. Критические значения для Т-критерия Вилкоксона для  $n = 12$ :  $T_{кр} = 9$  ( $p \leq 0,01$ ),  $T_{кр} = 17$  ( $p \leq 0,05$ ). Активность митохондриальных ферментов не угнетается ксенон-кислородной смесью. Показатели после исследования превышали значения показателей до проведения масочных ингаляций ксенон-кислородной смесью (табл.).

**Таблица. Активность СДГ и НАДН-ДГ в периферической крови (оптическая плотность общая)**

*Table. Activity of SDH and NAD-DH in peripheral blood (total optical density)*

№	Активность СДГ в периферической крови Общая оптическая плотность				Активность НАДН-ДГ Общая оптическая плотность			
	До измерения, $t_{до}$	После измерения, $t_{после}$	Разность ( $t_{до} - t_{после}$ )	Абсолютное значение разности	До измерения, $t_{до}$	После измерения, $t_{после}$	Разность ( $t_{до} - t_{после}$ )	Абсолютное значение разности
1	0,396	0,511	0,115	0,115	0,332	0,460	0,128	0,128
2	0,408	0,506	0,098	0,098	0,363	0,451	0,088	0,088
3	0,413	0,557	0,144	0,144	0,353	0,501	0,148	0,148
4	0,383	0,493	0,11	0,11	0,310	0,450	0,14	0,14
5	0,394	0,545	0,151	0,151	0,370	0,465	0,095	0,095
6	0,457	0,535	0,078	0,078	0,323	0,527	0,204	0,204
7	0,422	0,555	0,133	0,133	0,325	0,508	0,183	0,183
8	0,440	0,526	0,086	0,086	0,372	0,510	0,138	0,138
9	0,365	0,482	0,117	0,117	0,322	0,479	0,157	0,157
10	0,370	0,507	0,137	0,137	0,350	0,486	0,136	0,136
11	0,406	0,569	0,163	0,163	0,377	0,538	0,161	0,161
12	0,431	0,526	0,095	0,095	0,374	0,509	0,135	0,135

*Примечание:* № – номер исследования

**Заключение.** Изучено влияние ксенон-кислородной смеси на состояние биоэнергетического обмена лимфоцитов периферической крови у здоровых добровольцев. Выявлено, что при ингаляциях ксенон-кислородной смеси увеличиваются все показатели биоэнергетического обмена клетки, число работающих митохондрий, их периметр, оптическая плотность продукта реакции. Отмечено повышение

активности сукцинатдегидрогеназы через 3 ч после первой процедуры в виде увеличения количества гранул, их площади, оптической плотности и разнородности гранул по оптической плотности. С учетом полученных данных считаем ксеноновую анестезию безопасной, не оказывающей пагубного влияния на структуру клеток организма человека, и целесообразно продолжить исследования в данном направлении.

**Шветский Филипп Михайлович,**

Москва, Россия, ГБУЗ ГКБ 51 ДЭМ, врач анестезиолог-реаниматолог, [shvetskiy@mail.ru](mailto:shvetskiy@mail.ru)

**Filipp M. Shvetskiy**

Municipal Clinical Hospital no 51 of Moscow Health Department, Moscow, Russia, Anesthesiologist and Emergency Physician. [shvetskiy@mail.ru](mailto:shvetskiy@mail.ru)

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, № 5, 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. 5, 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

**ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.**

**ANY PART OF THE CONTENT OF MESSENGER OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.**

# Октаплекс®

Концентрат Протромбинового Комплекса

Точная профилактика и быстрый контроль угрожающих жизни кровотечений



- Сбалансированный состав факторов свертывания крови КПК<sup>1</sup>
- Терапевтическая концентрация протеина С и протеина S<sup>1</sup>
- Быстрая нормализация МНО в течение 10 минут<sup>2</sup>
- Низкая тромбогенная активность<sup>3,4</sup>
- Небольшой объем и короткое время инфузии<sup>5</sup>

1. Isaac D, et al. Manufacturing of a Protrombin Complex Concentrate Using an Innovative Process. *Transfus Res* 2009; 35(4): 441.

2. Luberitz A et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Transfus Res* 2004; 31(5): 375-378.

3. George C et al. The effectiveness and safety of two low-dose prothrombin complex concentrates in patients requiring urgent reversal of warfarin. *Transfus Res* 2011; 37(1): 34-38.

4. Gustafsson E et al. Emergency reversal of anticoagulation: The real use of prothrombin complex concentrates - A prospective observational two-year French study from 2006 to 2008. *Transfus Res* 2012; 38(1): 47-53.

5. Janszky R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for urgent reversal of anticoagulation: Review evidence. *Clin Lab Med* 2010; 14(3): 534-521.

Иллюстрация: PV (реклама) Деловая линия: 88-004107

**octapharma®**

За безопасное и оптимальное применение белков человека

Представительство в России:  
Представительство АО Октафарма Нордик АБ, Швеция  
119002, Москва, Денежный пер., д. 11, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 785 45 55  
Факс: +7 (495) 785 45 58