

ЖУРНАЛУ 15 ЛЕТ



ВЕСТНИК анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

2 **ТОМ 16**
2019

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



**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**

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

Арбух Дмитрий М.

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

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

Ландони Джованни

доктор медицины Университета Святого Рафаэля (Universita Vita-Salute San
Raffaele), научный руководитель Отделения анестезиологии и реаниматологии
Научно-исследовательского Института Святого Рафаэля, Милан, Италия

Лекманов Андрей Устинович

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

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

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

Остерманн Марлиес

доктор философии, почетный старший лектор Королевского колледжа Лондона,
консультант по помощи в критических состояниях и нефрологии в Больнице Гая
и Томаса, Лондон, Великобритания

Проценко Денис Николаевич

к.м.н., ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. С. Юдина ДЗМ, Москва,
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 «Уральский государственный медицинский
университет», Екатеринбург, Россия

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храпов Нирилл 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., профессор, 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 Валерианович

д.м.н., профессор, 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



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

Avdeev Sergey N.

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

Aleksandrovich Yury S.

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

Arbuck Dmitry M.

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

Vlasenko Aleksey V.

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

Vyzhigina Margarita A.

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

Gorobets Evgeny S.

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

Yeremenko Aleksander A.

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

Kirov Mikhail Yu.

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

Kozlov Igor A.

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

Kozlov Sergey P.

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

Landoni Giovanni

MD, Associate Professor at Università Vita-Salute San Raffaele, Head of Research of the
Department of Anesthesiology and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute, Milan,
Italy

Lekmanov Andrey U.

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

Likhvantsev Valery V.

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

Lomivorotov Vladimir V.

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

Neymark Mikhail I.

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

Ostermann Marlies

PhD, MD, Honorary Senior Lecturer at King's College London,
Consultant in Critical Care and Nephrology at Guy's and Thomas' Hospital,
London, UK

Protsenko Denis N.

Candidate of Medical Sciences, S.S. Yudin Municipal Clinical Hospital, Moscow Health
Department, Moscow, Russia

Pyregov Aleksey V.

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

Rudnov Vladimir A.

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

Subbotin Valery V.

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

Khrapov Kirill N.

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

Shapovalov Konstantin G.

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

Sharipova Visolat Kh.

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

Schegolev Aleksey V.

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

Yavorovskiy Andrey G.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Полушин Ю. С.

От редакции. 5

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ

Полушин Ю. С.

Отечественная анестезиология-реаниматология 2019 – к чему пришли и куда идем 6

Руднов В. А.

Интенсивная терапия: краткая история становления, современное значение,
проблемы и перспективы в обозримом будущем 15

Лихванцев В. В.

Основные тенденции развития анестезиологии за последние 10 лет. 25

Лекманов А. У.

Достижения и проблемы педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии 34

Неймарк М. И.

TRALI-синдром: диагностика, профилактика, лечение 44

Ломиворотов В. В., Ломиворотов В. Н.

Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда 51

Козлов И. А.

Фармакологическая кардиопротекция: что нового? 57

*Губайдуллин Р. Р., Гусакова Е. В., Черемисов В. В., Рымарчук Р. А., Кулаков В. В.,
Черепанова О. Н.*

Периоперационная реабилитация: ERAS или профилактика PICS?..... 67

Авдеев С. Н.

Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. 75

Остерманн М.

Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема .. 83

Патерностер Д., Наги А.

Иммуномодуляция, иммуностимуляция и экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе:
возможности применения данных технологий в кардиохирургии 96

CONTENT

APPEAL TO READERS

Polushin Yu. S.

From the editor 5

ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS

Polushin Yu. S.

The Russian anesthesiology and critical care in 2019 – what we have achieved and where we go. 6

Rudnov V. A.

Intensive care: brief history of establishment, current significance, problems and perspectives
in the near future 15

Likhvantsev V. V.

Main tendencies in anesthesiology development for the last 10 years 25

Lekmanov A. U.

Achievements and constraints of pediatric anesthesiology and intensive care. 34

Neymark M. I.

TRALI-syndrome: diagnostics, prevention, treatment. 44

Lomivorotov V. V., Lomivorotov V. N.

Peri-operative injury and myocardial infarction 51

Kozlov I. A.

Pharmacological cardiac protection: what is new? 57

*Gubaydullin R. R., Gusakova E. V., Cheremisov V. V., Rymarchuk R. A., Kulakov V. V.,
Cherepanova O. N.*

Peri-operative rehabilitation: ERAS or PICS prevention? 67

Avdeev S. N.

Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease 75

Ostermann M.

Acute kidney injury during critical illness – a global challenge 83

Paternoster G., Nagy Á.

Immunomodulation, immunostimulation and extracorporeal blood purification in sepsis: potentially
beneficial techniques in cardiac surgery 96



Дорогие друзья!

Представляю вам очередной номер нашего журнала. Редакция пошла на некоторые отступления от его традиционного стиля, выпустив в виде двух частей: а) основной, т. е. собственно «ВАиР № 2» за 2019 г., включившей обзорные работы, оценивающие достижения и проблемы в развитии анестезиологии и реаниматологии последних десятилетий, и б) приложения в виде дайджеста избранных статей, опубликованных в журнале в течение последних нескольких лет, которые вызвали интерес читателей. Для такого решения было как минимум два основания.

Во-первых, данный выпуск можно считать юбилейным – ровно 15 лет назад произошло рождение журнала, а 10 лет назад сменилось его название. Журнал «Клиническая анестезиология и реаниматология», выходящий в течение первых пяти лет (с 2004 по 2009 гг.), был перерегистрирован с новым названием – «Вестник анестезиологии и реаниматологии». Важно, что это была не просто замена названия, а изменение всей парадигмы дальнейшего развития с расширением стоящих перед журналом задач. Он должен был стать не только вестником информации, которая была бы интересна всем категориям читателей: работникам образовательных учреждений, обучающимся, опытным и начинающим свою практическую деятельность специалистам, но и инструментом популяризации различных идей и точек зрения, способствующих развитию отечественной анестезиологии и реаниматологии. Это требовало коррекции работы редакции в целом, изменения подходов к подбору публикаций. При этом редакционная коллегия не только сохранила возможность размещать в журнале результаты научных исследований, но и всячески стала этому способствовать. Стали чаще появляться дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, интересные и редкие клинические наблюдения. Особое внимание было уделено комментариям ведущих специалистов страны к публикациям, вызывавшим неоднозначное толкование. Через эту форму редакционной работы было важно помочь читателям правильно воспринять подаваемую информацию и одновременно корректно указать авторам на их ошибки.

Новый этап развития журнала потребовал изменения стиля и повышения эффективности работы редакционной коллегии, внедрения в ее практику новых технологий, сокращающих период подготовки работ к публикации, а также повышающих объективность принимаемых решений. Это реализовалось во внедрении принципа «двойного слепого» рецензирования статей, в проведении виртуальных заседаний редакционной коллегии, в создании принципиально нового сайта, позволяющего непосредственно через него направлять статьи в редакцию, а также в других менее заметных, но не менее важных для стабильной работы редакции изменениях.

Мне представляется, что за прошедший период журнал смог значительно продвинуться вперед: у нас увеличилось число читателей, сайт и электронная версия всех выпусков стали доступны широкому кругу специалистов, дизайн его обложки теперь весьма узнаваем в среде практических врачей, да и формальные индексы, типа импакт-фактора, значительно выросли. В 2010 г. журнал был зарегистрирован в электронной научной библиотеке «eLibrary», а в 2012 г. включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

За всеми этими успехами – слаженная, ритмичная, доброжелательная работа коллектива редакции и редакционной коллегии, а также сотрудничающих с журналом авторов.

Во-вторых, зная, что данный номер журнала выйдет накануне 2-го Конгресса «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (11–14 мая 2019 г., Санкт-Петербург), редакция предложила ознакомить читателей, которые в силу разных причин не смогут принять в нем участие, с некоторыми программными лекциями, отражающими итоги и тенденции в развитии анестезиологии и реаниматологии.

Уверен, что и представляемый номер «Вестника...» и приложение к нему будут весьма интересны всем читателям.

Главный редактор
академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-6-14>



ОТЕЧЕСТВЕННАЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ-РЕАНИМАТОЛОГИЯ 2019 – К ЧЕМУ ПРИШЛИ И КУДА ИДЕМ

Ю. С. ПОЛУШИН

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

Оглядываясь на 60-летний период развития анестезиологии и реаниматологии в стране, автор останавливается на некоторых соображениях, в большей степени отражающих идеологию и психологию работающих в этой сфере специалистов, которые, с его точки зрения, затрудняют дальнейшее развитие специальности в качестве самостоятельного направления в отечественной медицине. Обращено внимание на некоторые проблемные вопросы междисциплинарного взаимодействия, подготовки кадров, организации помощи. Отмечена необходимость учитывать опыт предшественников, поскольку многие сегодняшние проблемы во многом по своей сути такие же, как были и ранее. Высказано мнение, что движение вперед возможно только при консолидации усилий всего профессионального сообщества.

Ключевые слова: анестезиология и реаниматология, интенсивная терапия, организация, медицинские услуги

Для цитирования: Полушин Ю. С. Отечественная анестезиология-реаниматология 2019 – к чему пришли и куда идем // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 6-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-6-14

THE RUSSIAN ANESTHESIOLOGY AND CRITICAL CARE IN 2019 – WHAT WE HAVE ACHIEVED AND WHERE WE GO

YU. S. POLUSHIN

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Looking back at the 60-year period of anesthesiology and critical care development in this country, the author paid special attention to some considerations that largely reflect the ideology and psychology of specialists working in this field, who, from his point of view, interfered with further development of this specialty as an independent medical field in Russia. Special emphasis was put on some problematic issues of interdisciplinary interaction, training, and organization of care. It was noted that the experience of predecessors was to be taken into account since the essence of many current problems was in many ways the same as it had been before. The author suggested that moving forward was possible only if the efforts of the entire professional community were consolidated.

Key words: anesthesiology and critical care, intensive care, organization, medical services

For citations: Polushin Yu.S. The Russian anesthesiology and critical care in 2019 – what we have achieved and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 6-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-6-14

В августе 2018 г. исполнилось 60 лет со дня основания первой в России кафедры анестезиологии (Военно-медицинская академия), что созвучно с констатацией завершения 60-летнего периода со дня официального признания специальности в качестве самостоятельного направления в медицине. Данное событие побуждает к тому, чтобы оглянуться и оценить, изменился ли «мир анестезиологии-реаниматологии», что происходит вокруг и на что следует обратить внимание. Анализировать итоги развития какого бы то ни было направления за любой период, особенно длительный, – дело очень сложное и неблагодарное, поскольку при оценке невозможно избежать субъективизма, а внимательно следящий за развитием той или иной специальности человек может иметь на сей счет свою точку зрения. Невозможно также в рамках одного выступления осветить абсолютно все аспекты, характерные для любого направления, даже не столь многогранного, как анестезиология и реаниматология. Я сознательно не хотел ставить на первую позицию организационные вопросы службы анестезиологии-реаниматологии, поскольку подробно уже останавливался на них в обращении к читателям журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» в первом номере за 2019 г. [1]. Мне также показалось неверным акцентировать

внимание на конкретных достижениях в области как анестезиологии, так и интенсивной терапии, поскольку соответствующие доклады и аналитические статьи в этих двух направлениях должны готовить мои коллеги – профессора В. А. Руднов (г. Екатеринбург), В. В. Лихванцев (г. Москва) и А. У. Лекманов (г. Москва).

Я счел возможным остановиться на некоторых соображениях, в большей степени идеологической направленности, которые, как мне кажется, важны прежде всего для нас самих, поскольку именно человеческий фактор определяет тренд в развитии специальности, а не наоборот.

Не так давно медицинская общественность страны отметила еще один юбилей: 150 лет со дня рождения Сергея Петровича Федорова – выдающегося хирурга, способствовавшего развитию многих направлений общей хирургии, а также урологии, нейрохирургии и, кстати, анестезиологии. Это в его клинике (в той же, которой с 1841 по 1856 г. руководил Н. И. Пирогов, где отрабатывались принципы проведения анестезии эфиром и хлороформом) Анатолий Порфирьевич Еремич в 1909 г. изучил и внедрил в практику неингаляционную анестезию барбитуратами (гедоналом), получившую название «русский метод анестезии». Здесь же в 1919 г. В. Н. Шамоу впервые в СССР выполнил перелива-

ние крови с учетом ее групповой принадлежности, а в 1934 г. была проведена анестезия эвипаном.

С. П. Федоров, один из лучших хирургов мира того времени, – автор статьи «Хирургия на распутьи» [4], получившей неоднозначное толкование. Многие хирурги до сих пор трактуют ее как проявление разочарования С. П. Федоровым хирургией. Напротив, мой учитель, один из первых анестезиологов послевоенного времени, Б. С. Уваров, всегда ее воспринимал как работу, способствовавшую выделению анестезиологии-реаниматологии в самостоятельное направление, так как в ней явно читался тезис о невозможности дальнейшего развития хирургии лишь на эксплуатации анатомического принципа оперирования без учета функционального статуса пациента, который, как понятно, составляет объект для внимания именно нашего направления. Данный пример прекрасно характеризует возможность диаметрально противоположных суждений об одном и том же событии и позволяет не беспокоиться о том, как будут восприняты излагаемые мною положения.

Статья С. П. Федорова интересна еще и потому, что многие его мысли и высказывания не потеряли своей значимости и сегодня: *«Историю... нельзя изменить. Но ее необходимо знать. В противном случае велик риск повторения негативного и ошибочного...»* [4].

Внедрение в практику общей анестезии, возможность оперировать без боли – величайшее достижение медицины, сопоставимое с открытием асептики и антисептики. Появление новых анестетиков и анальгетиков, миорелаксации, развитие технологий «интенсивной терапии интраоперационного периода» значительно расширили пределы «функциональной операбельности» больных, дали новый толчок развитию не только хирургии, но и других направлений медицины. Выполнение сложных, обширных операций, в том числе симультанных, стало обыденной практикой. Именно благодаря высокому уровню анестезиологии стала возможной реализация программ «ускоренного выздоровления» пациентов (fast-track). Современные технологии замещения утраченных функций организма (различные режимы искусственной и вспомогательной вентиляции легких, искусственного и вспомогательного кровообращения, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия и пр.) позволили давать шанс на выздоровление тем, кто ранее его не имел. Казалось бы, все это должно гарантировать вечное почтительное отношение ко всем носителям гордого звания «анестезиолог-реаниматолог». Однако на практике мы видим иное (если, конечно, обобщать ситуацию в целом по стране, а не говорить об отдельных личностях и отдельных учреждениях) – постепенное снижение авторитета службы и желания администрации прислушиваться к нашему мнению, быстрое профессиональное «выгорание» персонала, снижение уровня квалификации кадров, финансирование по

остаточному принципу. Фактически сформировался замкнутый круг: девальвация достигнутых позиций – снижение привлекательности – ухудшение качества кадрового потенциала – неумение либо невозможность отстаивать интересы службы – усиление примитивизма в работе и закрепление нахождения на вторых ролях. Может быть пришло время задуматься о том, почему мы не приобретаем, а, наоборот, даже теряем прежние позиции? Только ли «система» в этом виновата?

Свалить вину на «систему» функционирования здравоохранения проще всего. Вместе с тем давайте обратим внимание на крупные проекты хотя бы последнего десятилетия, которые она («система») реализовала и стремится реализовать: на модернизацию технической составляющей учреждений, строительство перинатальных и создание сосудистых центров, развитие ряда медицинских организаций федерального и даже регионального уровня, принятие программ по онкологии и паллиативной медицине. Во всех этих проектах не мы формулировали задачи в нашей области, не мы предлагали варианты их решения. Анестезиология-реаниматология если и была включена в эти проекты, то мимоходом и неполноценно. Я не помню, когда проводилась последняя коллегия Минздрава по имеющим отношение к нам вопросам. Может быть настала пора посмотреть в зеркало и признать, что наш голос в стране стал очень слаб и мы не можем сформулировать и, главное, донести до принимающих решения соответствующих руководителей разного уровня важность и необходимость развития нашего направления.

Любой конечный результат может быть итогом не только исключительно одного фактора, но и следствием совокупности мелких на первый взгляд событий. Аспекты нравственного изменения нашего общества среди них имеют, с моей точки зрения, немаловажное значение. Стремление к чинам, регалиям и званиям, лицемерие и жажда получить желаемое любой ценой либо удержаться на вершине условной профессиональной пирамиды, перечеркивающие чувство профессиональной ответственности за зону ответственности, увы, не являются редкостью. Сегодня, к сожалению, на подобные вещи все меньше обращают внимание, хотя помноженные на недостаточный профессионализм они и ведут к ложной корпоративности принятия решений, «беззубости» и неэффективности в области администрирования.

Когда-то С. П. Федоров писал про свое направление: *«Хирургия горда своими успехами. Но еще больше горды сами хирурги, особенно более молодые. Они без конца пишут и докладывают о своих успехах, забывая подчас о том, что одно количество далеко не всегда решает дело»* [4]. И мы в своем кругу часто гордимся собственными успехами, и нас захлестнула волна поверхностных статей, лекций, «рандомизированных» исследований, метаанализов с призывом верить исключительно им. Но ведь даже редакторы известных журналов предостере-

гают от слепого восприятия написанного: *«Сейчас просто невозможно верить большей части опубликованных клинических исследований... и авторитетных медицинских рекомендаций»* (Marcia Angell, New England Medical Journal, 2009, [6]); *«Многое из того, что публикуется, неверно»* (Richard Horton, Lancet, 2015 [10]). Стремление бездумно принимать на веру все, что опубликовано, и особенно практика ужесточения контроля соблюдения придуманных правил загоняют медицину в извращенные рамки стандартизации и выхолащивают врачебную мысль. Удивительно, но мы, как завороженные, в качестве ключевых критериев эффективности отдельных методик с упоением воспринимаем, например, показатель летальности на 28-30-е сут пребывания пациента в стационаре, на протяжении которых он получал многообразное комплексное лечение. О какой реальной рандомизации в этой ситуации может идти речь? С упорством, достойным лучшего применения, мы пытаемся привнести в нашу практику западные подходы, не обращая внимания на принципиальное различие парадигм систем здравоохранения – у них можно применять все, что не запрещено, а у нас – только то, что разрешено! Они от неблагоприятных последствий защищены системой страхования, а нас за шаг влево и вправо быстро приглашают в прокуратуру. Они создают различные профессиональные общества и ассоциации, издают многочисленные рекомендации, позволяющие выбирать разные подходы к лечению и в трудный момент с их помощью защищаться. Мы же упорно стремимся загнать всех в прокрустово ложе какой-либо одной общественной организации и одних рекомендаций, препятствуя многополярности мнений и суждений.

«...Не только количество операций определяет опыт, но и малое число наблюдений позволяет сделать выводы вдумчивому хирургу...» (С. П. Федоров [4]). Точно так же и в анестезиологии-реаниматологии не только от количества наблюдений зависит конечное качество оказанной помощи. Безусловно, при легком отношении к фактам возрастает риск бесконтрольного жонглирования данными. Соблазн усиливается при появлении материальной выгоды, и снижение планки морали в обществе этому может только способствовать. Погоня за индексами публикационной активности и цитирования также подстрекает к злоупотреблениям и стимулирует поток бумаготворчества. Поэтому, конечно, должны быть установлены определенные правила, обеспечивающие достоверность получаемых данных. Недооценка принципов доказательной медицины с этих позиций явно вредна, но вредна и их переоценка. В этом отношении примечательна фраза Стива Джобса (Steve Jobs) *«...Не попадайте в ловушку догмы, что означает жить результатами мышления других людей. Не позволяйте шуму чужих мнений перебить ваш внутренний голос. И самое важное, имейте храбрость следовать своему сердцу и своей интуиции»* (2010 г.) [11].

В качестве понятного для нас примера может служить ситуация с проблемой послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКД). За последние годы к этой теме не обращались только ленивые. О вреде анестезии говорили с самых высоких трибун, причем так убедительно, что формировалось чувство неполноценности тебя как специалиста, не способного обеспечить адекватную защиту от операционной травмы. Отношение к данной проблеме мною с коллегами было сформулировано в статье, опубликованной в предыдущем номере «Вестника...» [2]. Ключевой наш посыл – факт развития послеоперационных когнитивных нарушений следует воспринимать как реальность, но на сегодня нет оснований связывать их исключительно с влиянием проводимой пациенту общей анестезии. Тем более нет оснований, да и просто вредно громкогласно утверждать, что ПОКД является **осложнением анестезии**. Позволю себе еще раз воспользоваться упомянутой в предыдущей статье работой американских коллег M. S. Avidan и A. S. Evers в журнале «Anesthesiology» [7], которые выстроили «пирамиду доказательности» исследований в этой области, и из 54 работ не нашли ни одной, где бы убедительно доказывалось наличие такой связи, но зато отметили 11, в которых с высокой степенью доказательности такая связь отвергалась. Я даже не хочу рассуждать о потенциальных негативных юридических последствиях подобных утверждений и акцентирую внимание только на возможных имиджевых потерях для и так невысокого авторитета нашей профессии среди коллег и населения.

«Слишком широко и легко пользуются тем, что называют теперь «рабочими гипотезами»... Я не буду оспаривать нужности иногда таких гипотез, но могу ожидать от них пользы только тогда, когда они строятся на научных фактах и соображениях... Теперь же в огромном большинстве случаев в основу рабочих гипотез ложатся, в лучшем случае, опять-таки только гипотезы. Ждать от этого чего-либо доброго нельзя, и факты показывают, как скоро и как часто летят теперь в трубу рабочие гипотезы» (С. П. Федоров [4]).

Понятно, что сегодня трудно рассчитывать на появление глобальных фундаментальных открытий, которые перевернули бы наши представления о, например, механизмах действия анестетиков и позволили бы изменить подходы к анестезиологическому обеспечению операций. Поэтому появление чего-то нового всегда порождает понятное желание тоже внести лепту в развитие идеи. Вопрос в том, насколько корректно и добросовестно это делается. *«В хирургии есть мода... Одни думают, что делают открытие, другие – закрепляют приоритет, авторитет, третьи – напоминают о себе, четвертые – для «научного стажа»* (С. П. Федоров [4]).

Гонка за приоритетом и количеством статей не всегда дружит с истиной. Огорчает то, что свои собственные исследования при этом мы проводим все реже и все более поверхностно, зато обзоры работ

иностранных авторов публикуем часто. Снижение активности в научной области налицо. В стране резко сократилось число учреждений, в которых проводят даже не фундаментальные, а простые прикладные исследования. Мы плохо поддерживаем своих ученых, особенно молодых. По поступающим в наши журналы статьям (а я это знаю не только по работе в «Вестнике анестезиологии и реаниматологии») видно, что многие руководители пускают процесс публикации материалов на «самотек», не вычитывая статьи, не поправляя и не обучая работать над ними своих же собственных учеников. В итоге появляются все больше людей, которые сами пишут неблестяще, почти не публикуют свои собственные данные, но охотно критикуют чужие статьи. Уровень научных работ и компетентности в области анестезиологии-реаниматологии резко упал. Конгрессы и съезды все больше превращаются в исключительно образовательные мероприятия, где в качестве лекторов выступают, как правило, одни и те же лица или коллеги из других государств.

Занятие наукой, к сожалению, перестало быть привлекательным. Для нашей специальности это плохо, так как аналитическая и мыслительная составляющие всегда играли в ней важнейшую роль. В совокупности с проблемами в системе подготовки наших специалистов, во многом ориентированной преимущественно на приобретение манипуляционных навыков, это все больше способствует трансформации анестезиологии-реаниматологии из «искусства» в «ремесло».

Я с большим пиететом отношусь к нашим иностранным коллегам. Большинство из тех, кто приезжает в нашу страну, заслуживают всяческого уважения. Однако должны ли мы принимать на веру все, что нам преподносится? Должны ли мы механически переносить в свою практическую жизнь их советы, ведь возможности в проведении анестезии и интенсивной терапии у них и у нас далеко не всегда идентичны? Всегда ли их рекомендации оптимальны?

Мне, например, весьма любопытно, почему теперь все научные журналы должны в конце статьи обязательно указывать наличие или отсутствие у авторов «конфликта интересов»? На зарубежных конгрессах данное правило распространяется и на всех докладчиков. Почему и когда это стало нормой? Может быть после того, как чашу терпения переполнили многочисленные публикации и выступления, открыто или скрыто лоббирующие интересы производителей? Отрадно, что сегодня большинство компаний, особенно западных, переболели этой болезнью и стали более щепетильно относиться к донесению информации до аудитории. Но важно, чтобы и носители этой информации более ответственно играли отводимую им роль.

Аггравация позитива, сокрытие негатива или слабых мест, принижение значимости альтернативных препаратов и технологий – это ведь не только реноме выступающего, но и в конечном счете влияние на

результаты лечения, на эффективность внедряемых технологий, финансовые издержки и доверие к тем, кто после прослушивания лекций просит внедрять новые технологии в практику в своем конкретном учреждении. Не хочется никого обижать, но, к сожалению, в последние годы заказные, но скрывающие этот факт лекции стали практикой, и не всегда их читают корректно. Доверие потерять легко, сложнее его восстанавливать.

«...Для клинициста и врача-практика создалось тяжелое положение – кому верить. Для себя я решаю этот вопрос просто: я доверяю только тем работам, которые выходят из клиник или лабораторий, во главе которых стоят лица, создавшие себе научное имя или исключительно работающие в области только что упомянутых мною дисциплин; и мне всегда бывает только смешно, когда хирургические младенцы авторитетно решают биологические проблемы» (С. П. Федоров [4]).

Я далек от мысли, что подобный негатив является исключительно следствием осознанной недобросовестности. Я также не могу не подчеркнуть, что не считаю отечественных специалистов главными представителями подобной философии. Во-первых, это не мы, а наши иностранные коллеги первыми придумали термин «конфликт интересов», а, во-вторых, факты целенаправленного лоббирования с их стороны тоже хорошо известны. Чего стоит, например, кампания вокруг препаратов на основе гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК), приведшая к появлению определенных ограничений в их использовании и активизации продаж других плазмозамещающих средств. А ведь на этапе внедрения в практику ГЭК мы слышали огромное количество благожелательных отзывов со всех сторон, в том числе основанных на принципах широко пропагандируемой доказательной медицины. Дошло до того, что в 2018 г. Европейское медицинское агентство, опираясь на решение (от 08.01.2018 г.) Комитета по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств, Европейского агентства по лекарственным средствам (PRAC EMA), подготовило вердикт о полном прекращении использования препаратов гидроксиэтилкрахмала. Это вошло в противоречие с результатами ряда исследований, с мнением и рекомендациями не только международных анестезиологических обществ, но и собственной экспертной комиссии PRAC EMA. Одно из авторитетнейших профессиональных сообществ мира – «Немецкое общество анестезиологии и интенсивной медицины» – от имени 16 Европейских обществ анестезиологии весьма эмоционально выступило против огульного запрета использования растворов ГЭК и того, что ЕМА ориентировалось на мнение всего двух обществ и отдельных реаниматологов, занимавшихся лечением пациентов с сепсисом. Последнее обстоятельство особенно было воспринято с удивлением, поскольку применение ГЭК при лечении сепсиса было запрещено ранее, что априори исключало получение новых данных

этими специалистами. Общество напомнило, что дискуссии о ГЭК вообще были начаты после исследований, подвергшихся критике за их методические недостатки и противоречивые результаты. Нашим европейским коллегам удалось добиться инициации нового исследования и отсрочки реализации решения Европейского медицинского агентства до его завершения. Но независимо от итогов («оправдают» или «не оправдают» ГЭК), этот пример показывает, что не следует абсолютизировать ценность результатов любых исследований и, тем более, превращать их в «жупел» при экспертизе качества оказанной помощи. К сожалению, в любом обществе и во все времена были и будут лица, которые могут злоупотреблять доверием. Повышение добросовестности и объективности в преподнесении информации, в том числе при подготовке профессиональными сообществами важных для практики рекомендаций, повысит их силу голоса, а также веру в них.

Мы же сегодня сталкиваемся просто с потоком клинических рекомендаций, часто противоречащих друг другу, особенно по вопросам, стоящим на стыке разных клинических дисциплин, но значимость которых возводится до небес. Это очень тревожно, поскольку на следующем этапе они будут положены в основу стандартов оказания помощи, отклонение от которых может быть использовано для обвинения медицинских работников в некачественной работе. Наши иностранные коллеги поняли опасность чрезмерной свободы при подготовке рекомендаций и уже начали вводить определенные ограничения на их составление. Совсем последние данные, опубликованные в журнале JAMA Intern Med (2019 г.), подтвердили такую необходимость. В частности, 18 февраля 2019 г. на его онлайн-страницах представлены результаты оценки качества клинических практических рекомендаций по медикаментозному лечению пациентов с неинфекционными заболеваниями, вышедшие в течение 2011-2017 гг. Из 421 рекомендации признаны высококачественными лишь 23,5% [13]. Надеюсь, что и мы быстро уясним это для себя, а предложенные МЗ РФ меры по контролю за процессом подготовки рекомендаций (формирование специального контролирующего совета, исключение «конфликта интересов» и пр.) не окажутся профанацией. Также очень хочется рассчитывать на то, что регламентирование (стандартизация) помощи больным не перекроет дорогу персонализированной медицине (учету индивидуальных особенностей пациента), значимость которой отмечали еще наши учителя, в том числе часто цитируемый в этой статье С. П. Федоров.

Не могу исключить того, что в снижении веса голоса анестезиолога-реаниматолога в принятии тех или иных лечебных и административных решений существенное значение сыграла чрезмерная изолированность нашего анестезиолого-реаниматологического сообщества от смежных специалистов. Конечно, это может быть следствием естественного

процесса развития специальности, приводящего к углублению специализации (особенно это характерно для анестезиологии). Другая причина может заключаться в неурегулированности правовых взаимоотношений между врачами разного профиля, занимающимися лечением пациентов в критическом состоянии (это свойственно области интенсивной терапии и реанимации).

«Чрезмерная специализация всегда была... один человек не может вместить всех разросшихся специальностей. Это объяснение до некоторой степени верно. Но с другой стороны, нельзя не отметить, что в каждой все более дробящейся мелкой специальности появляется необыкновенное количество самых ничтожных мелочей, которым приписывают иногда значение важных открытий и которые засоряют голову специалиста, убивая в ней способность к широкому медицинскому мышлению» (С. П. Федоров [4]).

Объем современных знаний в области анестезиологии и реаниматологии действительно очень велик, отсюда трудно быть компетентным сразу во всех областях. Однако процесс специализации сегодня настолько стал чрезмерным, что его стало возможным ассоциировать с дроблением специальности на составляющие. Фармакология для анестезиологов-реаниматологов, знание которой всегда было для них ключевым, постепенно отдается на откуп клиническим фармакологам. И это только кажется, что данное направление ограничивается лишь антибактериальной терапией. При взаимодействии с практическими врачами часто приходится слышать, что «практическому врачу знание дозирования препаратов на кг массы тела необязательно», а также убеждаться в незнании ими как рекомендуемых для достижения нужного эффекта доз средств, так и фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. Вопросы энергетической поддержки энтузиасты стараются переложить на плечи специалистов нового профиля – нутрициологов, переливания крови и ее компонентов – на клинических трансфузиологов, эфферентной и заместительной почечной терапии – на нефрологов и «специалистов по детоксикации», нюансы кардиологической патологии – на кардиологов. Трахеостомия, в том числе чрескожная, – удел лор-специалистов или эндоскопистов. Появляется когорта «респираторных терапевтов», имеющих хорошие познания лишь по методам искусственной и вспомогательной вентиляции легких. Большинство реаниматологов не разбираются в результатах томографических, ультразвуковых исследований. Смежные специалисты в шутку все чаще называют современного реаниматолога «телефонистом», основной задачей которого является своевременный вызов консультантов. Да и в нашей собственной среде все шире распространяется мнение о том, что мы «синдромалисты» и занимаемся лечением синдромов, а не болезни, поэтому не можем быть лечащими врачами.

Учитывая низкий уровень подготовленности основной массы анестезиологов-реаниматологов и все

время растущую юридическую ответственность, а также огромный поток пациентов в отделения нашего профиля, желание избежать лишней нервозности вполне понятно. Однако надо понимать, что тогда, когда специалист не хочет нести ответственность за результат, эту ответственность вынуждены брать на себя другие. Стоит ли удивляться, если эти «другие» хотят контролировать все этапы лечения пациента. Когда это еще подкрепляется характерологическими особенностями личностей с обеих сторон, рассчитывать на понимание своих действий без нахождения консенсуса трудно. Отсутствие совместных с хирургами и терапевтами конгрессов, на которых можно было бы слышать друг друга, – наше упущение, которое следует нивелировать. Грамотное междисциплинарное взаимодействие – основа для продвижения наших интересов.

Среди анестезиологов чрезмерная специализация тоже имеет место. Появились «нейроанестезиологи», «кардиоанестезиологи», «шокисты», узкие специалисты по анестезии в травматологии и ортопедии, акушерстве. Хирурги все больше стали бояться замен «знакомого» анестезиолога «непривычным» для них персонажем и склоняться к работе с «персонализированными» анестезиологическими бригадами. Здесь тоже есть своя логика, прежде всего – у хирурга, но это не льет воду на мельницу нашей специальности и не способствует закреплению ее самостоятельности.

Безусловно, так жить проще. Зачем расширять зону ответственности, зачем сопротивляться обстоятельствам, зачем плодить недоброжелателей? Такой подход с позиции практического доктора вполне понятен, но полезен ли он в целом для специальности? Я думаю, что нет. Можем ли мы что-то изменить и на что-то повлиять, если да, то кто и как это должен делать?

Нет сомнений, что пути к решению проблемы прежде всего лежат в области образования и организационно-правового поля. Вряд ли кто будет спорить с тем, что система подготовки кадров, сложившаяся в стране, архаична. Она абсолютно не соответствует общемировым стандартам, но предполагает выпуск в практическое звено специалиста, который после короткой подготовки (ранее вообще в течение года, теперь двух лет) должен обеспечивать весь спектр медицинских услуг, характерных для специальности «анестезиология и реаниматология». Она также не учитывает сложившуюся дифференциацию задач и возможностей по оказанию анестезиолого-реаниматологической помощи в муниципальных, субъектов и федеральных медицинских организациях; различие задач и возможностей по ее оказанию в самих учреждениях (работа в операционных, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в том числе специализированных и в стационарном отделении скорой медицинской помощи).

Мы все знаем, что два года – слишком малый срок, чтобы научить обучающегося квалифицированно работать и анестезиологом, и реаниматоло-

гом. Подобное положение свойственно и другим специальностям, в которых за два года также невозможно подготовить высококлассного специалиста. Хирурги, офтальмологи, оториноларингологи и другие специалисты, использующие инвазивные технологии, никогда сразу после институтской скамьи не будут допущены к выполнению сложных операций. Им придется еще долго тренироваться, чтобы получить в руки скальпель или другой ключевой инструмент. В анестезиологии же и реаниматологии считается нормой поручать самостоятельно протезировать функции систем жизнеобеспечения сразу после получения диплома. Только выпускник по анестезиологии-реаниматологии, а то и обучающийся, независимо от опыта и полученных навыков, вынужден прибегать к действиям и манипуляциям, которые несут прямую опасность жизни пациента. И диапазон его действий ничем не ограничен. Более того, планка осознанно поднята высоко (см. профстандарт по специальности «Анестезиология и реаниматология» [3]), причем кем – нашими же коллегами. При этом форма целевой подготовки, на данном этапе приоритетно реализуемая МЗ РФ, которая предполагает обеспечение готовности специалиста работать на конкретно выделенном ему месте, а также действующие нормативно-правовые акты никак не устраняют противоречие между возможностью и способностью врача оказать помощь в конкретных условиях и высочайшими требованиями экспертной оценки качества ее оказания.

В условиях резко увеличившегося интереса правоохранительных структур к деятельности медицинских работников это противоречие необходимо устранить. С одной стороны, это можно сделать через изменение системы подготовки кадров и увеличение продолжительности обучения (нет оптимизма!), с другой – через изменение организации анестезиолого-реаниматологической помощи с определением минимума навыков, умений и знаний, которыми выпускник должен обладать, чтобы безопасно для пациента и для себя оказать при критическом состоянии помощь в требуемом объеме.

Фактически сегодня уже сформировалось три уровня работы ОАР (ОРИТ): 1) небольшие учреждения, 2) более крупные больницы, имеющие статус межрайонных, и 3) крупные городские, областные и федеральные медицинские организации. Различия между ними по содержанию, объему, материально-техническому обеспечению стало явным, и анестезиологи-реаниматологи в них **не могут работать на одинаковом уровне**. Выровнять все медицинские организации по возможностям оказания помощи в настоящее время нереально. Поэтому и надо где только можно громко говорить о том, что если анестезиологи-реаниматологи не умеют или не могут чего-то делать, то это **не их вина, а следствие изменений в системе здравоохранения**, перешедшей на трехуровневый принцип оказания помощи и **забывшей предусмотреть такую же градацию** применительно к анестезиолого-реаниматологиче-

ской помощи (по уровню подготовленности кадров, по объему помощи, технологиям, показаниям к переезду в реанимацию и средствам ее осуществления и пр.).

Выше уже было отмечено, что дифференциация работы отделений анестезиолого-реаниматологического профиля имеется не только между медицинскими организациями разного уровня, но и внутри них. Во многом это связано с развитием новых технологий, расширивших возможности: а) мониторинга состояния систем дыхания и кровообращения при потенциальной угрозе жизни, б) лечения пациентов в критическом состоянии. В результате появилась возможность сформировать группы больных, нуждающихся в разном объеме помощи со стороны анестезиолога-реаниматолога, с учетом различий в степени имеющихся у них расстройств (1 – интенсивное наблюдение с поддержкой одной системы, 2 – интенсивное наблюдение с поддержкой двух систем, 3 – наличие множественной органной дисфункции или угрозы ее развития). Это различие тоже подкрепляется разными требованиями к объему знаний, перечню умений, к штатам и к оснащению. Учет данного обстоятельства позволил бы дифференцированно подойти к штатной структуре отделений, решающих разные задачи, избежав перенасыщения ставками там, где в них нет необходимости, и сконцентрировав их в действительно интенсивно работающих подразделениях (или отдельных палатах). Кроме того, это дало бы возможность структурировать стандарты оснащения, привязав их к реальным потребностям отделений, и разработать выполнимые клинические рекомендации и стандарты для медицинских организаций разного уровня.

Дифференциация помощи на уровне также дала бы возможность определить четкие критерии для дальнейшей оптимизации системы оплаты медицинских услуг с учетом клинико-статистических групп, направляя средства прежде всего на нужды лечения пациентов в наиболее тяжелом состоянии. Может быть тогда и региональным фондам обязательного медицинского страхования не пришлось бы изыскивать ресурсы для дополнительной оплаты учреждениям за пребывание в ОРИТ пациентов, причем без учета тяжести их состояния.

Новые технологии жизнеобеспечения, внедряемые в практику лечения больных в критическом состоянии (современные методы поддержания газообмена, кровообращения и системы выделения, ранней реабилитации и пр.), привели к пока еще нечеткой, но новой реальности – появлению категории лиц с длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии (более 7 сут), у которых в определенном проценте случаев формируется так называемое **«хроническое критическое заболевание»**. Хроническое критическое заболевание (ХКС) – это не просто продолжение острого критического состояния. Это, скорее, сложный синдром, характеризующийся метаболическими,

нейроэндокринными, психоневрологическими и иммунологическими изменениями у пациентов, которые пережили первоначальное повреждение, но остаются зависимыми от интенсивной терапии в течение длительного периода, не умирая и не выздоравливая [9]. Наиболее характерной клинической особенностью его является длительная потребность в искусственном поддержании газообмена. Другие проявления включают выраженную слабость, связанную с самой болезнью, полиневропатией и миопатией, повышенную восприимчивость к инфекции. У таких больных может быть затяжной или постоянный бред, а также другие выраженные когнитивные нарушения [14]. Физические и психологические проявления заболевания могут иметь серьезные последствия, включая склонность к развитию посттравматического стрессового синдрома в частности и «PICS (синдрома после интенсивной терапии)» в целом.

Переход от острого к хроническому критическому состоянию происходит постепенно, между ними нет четкой границы. Эти пациенты – «крест» наших отделений. Они лежат долго, требуют много психических, физических, материальных затрат (по данным М. Desarmenien et al. от 2016 г. [8], на них расходуется 52% всех ресурсов отделения). Часто именно они – источник проблемных отношений с родственниками и, соответственно, жалоб и обращений в прокуратуру. Тяжесть состояния таких пациентов, как правило, трудно объективизировать с помощью традиционных шкал (SOFA, например). В связи с этим учреждение не может выставить счет на дополнительную оплату лечения. На них не может быть распространено понятие о «паллиативной помощи», поэтому и этот источник средств оказывается использовать невозможно.

Хотя в западных странах данной проблемой занимаются уже несколько десятилетий (если считать от появления первой публикации на эту тему К. Girard и Т. А. Raffin [9]), сведений о частоте ХКС не так много. Согласно данным J. M. Kahn et al. еще от 2005 г., общая распространенность его составляет 34,4 на 100 тыс. населения [12]. На первый взгляд, это немного, но для ОРИТ появление даже одного такого пациента сродни катастрофе – на долго «выключается» из оборота дорогостоящая койка интенсивной терапии, тратятся существенные ресурсы, которые не восполняются. Осознание обществом проблемы со временем все равно произойдет, но чтобы это произошло быстрее, нам уже сегодня надо поднимать эту проблему, предлагать варианты решения хотя бы финансовой составляющей. Представляется, что в рамках градации анестезиолого-реаниматологической помощи на уровне достигнуть позитивного результата было бы легче.

Остается только найти ответ на ключевой вопрос «кто и как может добиться внедрения в жизнь подобных предложений?» Я бы на него ответил так: если мы хотим получить результат быстро, то не следует уповать на извечное российское:

*«Вот придет барин – барин нас рассудит,
Барин сам увидит, что плоха избушка,
И велит дать лесу», – думает старушка.
(Н. Некрасов. Забытая деревня, 1855)*

Лучше вспомнить высказывание еще одного замечательного нашего соотечественника, Сергея Сергеевича Юдина:

«Проводить, утверждать высокие идеи в жизни – значит сталкиваться с косностью, инерцией и «обычаем». Часто гораздо легче убедить людей логикой в какой угодно истине и новой идее, чем добиться практического применения этой идеи. Вот одна из главных трудностей и препятствий к прогрес-

су. Люди слушают, понимают, соглашаются, но не следуют и упрямятся, держатся обычая, привычки. Утилитаризм и практицизм должны гармонически сочетаться с нравственной и теоретической основой всего прогрессивного и доверчиво, охотно и энергично перестраивать жизнь по-новому».

(С. С. Юдин, 1968 г. [5]).

Если все наше профессиональное сообщество проникнется идеей реформ и стратегия развития станет понятной всем, а мы все вместе на разных уровнях административной вертикали и в повседневной жизни будем призывать и добиваться ее реализации, то тогда и можно будет рассчитывать на движение вперед.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Полушин Ю. С. Проблемные вопросы анестезиолого-реаниматологической помощи // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – Т. 16, № 1. – 2019. – С. 5–12.
2. Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкина Г. Ю. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – Т. 16, № 1. – 2019. – С. 19–28.
3. Приказ Министерства труда и социальной защиты населения № 554н от 27.08.18 г. «Об утверждении профессионального стандарта «Врач анестезиолог-реаниматолог». (<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201809170020>).
4. Федоров С. П. Хирургия на распутьи // Новый хирургический актив. Екатеринбург, т. X, кн. 1, 1926. – С. 16–23.
5. Юдин С. С. Размышления хирурга. – М.: Медицина, 1968 г. – 366 с.
6. Angell M. Drug Companies & Doctors: A Story of Corruption // January 15, 2009. www.nybooks.com.
7. Avidan M. S., Evers A. S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 255–258.
8. Desarmenien M., Blanchard-Courtois A.-L., Ricou B. The chronic critical illness: a new disease in intensive care. Review article: Biomedical intelligence | Published 10 October 2016, doi:10.4414/smw.2016.14336. Cite this as: Swiss Med Wkly. – 2016. – 146:w14336. – P. 1–7.
9. Girard K., Raffin T. A. The chronically critically ill: to save or let die? // Respir. Care. – 1985. – № 30. – P. 339–347. PMID 10315661.
10. Horton R. Offline: What is medicine's 5 sigma? // www.thelancet.com. – Vol. 385. – April 11. – 2015. – P. 1380.
11. <http://www.wisdomcode.info/ru/quotes/authors/53372.html>.
12. Kahn J. M., Le T., Angus D. C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States // Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 282–287. PMID 25377018.
13. Molino C.G., Leite-Santos N. C., Gabriel F. C. et al. Factors Associated With High-Quality Guidelines for the Pharmacologic Management of Chronic Diseases in Primary CareA Systematic Review // JAMA Intern Med. Published online February 18, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2018.7529
14. Nelson J. E., Cox C. E., Hope A. A. et al. Chronic critical illness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – 182 (4). – P. 446–454. PMID 20448093

REFERENCES

1. Polushin Yu.S. Topical issues of anesthesiology and intensive care. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, vol. 16, no. 1, 2019, pp. 5–12. (In Russ.)
2. Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu. et al. Postoperative cognitive dysfunction - what we know and where we go. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, vol. 16, no. 1, 2019, pp. 19–28. (In Russ.)
3. Edict no. 554n by the Ministry of Labor and Social Welfare as of 27.08.2018 On Approval of the Professional Standard of the Anesthesiologist and Emergency Physician. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201809170020> (In Russ.)
4. Fedorov S.P. *Khirurgiya na rasputi. Novy khirurgicheskij aktiv*. [Surgery at the parting of the ways. New surgical front line]. Ekaterinoslav, vol. X, Book 1, 1926, pp. 16–23.
5. Yudin S.S. *Razmysleniya khirurga*. [Speculations of a surgeon]. Moscow, Meditsina Publ., 1968, 366 p.
6. Angell M. Drug Companies & Doctors: A Story of Corruption. *January 15, 2009*. www.nybooks.com.
7. Avidan M.S., Evers A.S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 255–258.
8. Desarmenien M., Blanchard-Courtois A.L., Ricou B. The chronic critical illness: a new disease in intensive care. Review article. *Biomedical intelligence*. Published 10 October 2016, doi:10.4414/smw.2016.14336. Cite this as: *Swiss Med Wkly*, 2016, 146:w14336, pp. 1–7.
9. Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir. Care*, 1985, no. 30, pp. 339–347. PMID 10315661.
10. Horton R. Offline: What is medicine's 5 sigma? www.thelancet.com. vol. 385, April 11, 2015, pp. 1380.
11. <http://www.wisdomcode.info/ru/quotes/authors/53372.html>.
12. Kahn J.M., Le T., Angus D.C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit. Care Med.*, 2005, no. 43(2), pp. 282–287. PMID 25377018.
13. Molino C.G., Leite-Santos N.C., Gabriel F.C. et al. Factors Associated With High-Quality Guidelines for the Pharmacologic Management of Chronic Diseases in Primary CareA Systematic Review. *JAMA Intern Med*, Published online February 18, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2018.7529
14. Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A. et al. Chronic critical illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, no. 182 (4), pp. 446–454. PMID 20448093

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,
руководитель научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии, проректор по научной работе.
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.
E-mail: polushin1@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Yury S. Polushin

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



ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ: КРАТКАЯ ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ, СОВРЕМЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ОБОЗРИМОМ БУДУЩЕМ

В. А. РУДНОВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

²МАУЗ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, РФ

Показана эволюция становления реанимации и интенсивной терапии в мире и в России и роль отдельных специалистов в ее формировании и развитии. Продemonстрировано значение специальности и службы в современной клинической медицине. Отмечено, что роль медицины критических состояний с течением времени возрастает. Будет наблюдаться рост числа коек интенсивного этапа оказания помощи в стационарах, возникнет необходимость в структурировании отделений интенсивной терапии и реанимации в зависимости от тяжести состояния пациентов и объема оказания помощи. Следует констатировать более рациональное отношение врачей к использованию многих лечебно-диагностических методов и лекарственных средств. Среди обозримых перспектив развития специальности необходимо выделить определение ее финансирования в соответствии с затратами, создание в лечебно-профилактических учреждениях группы ранней мобилизации и реабилитации, улучшение профилактики инфекционных осложнений.

Ключевые слова: история, интенсивная терапия, проблемы, перспективы

Для цитирования: Руднов В. А. Интенсивная терапия: краткая история становления, современное значение, проблемы и перспективы в обозримом будущем // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 15-24. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-15-24

INTENSIVE CARE: BRIEF HISTORY OF ESTABLISHMENT, CURRENT SIGNIFICANCE, PROBLEMS AND PERSPECTIVES IN THE NEAR FUTURE

V. A. RUDNOV^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

The article describes the evolution of resuscitation and intensive care establishment in the world and Russia and the role of individual specialists in its formation and development. The importance of this specialty and services in modern clinical medicine is demonstrated. It is noted that the role of critical medicine is increasing over time. There will be an increase in the number of intensive care beds in hospitals, there will be a need to structure the intensive and critical care units, depending on the severity of patients and scope of provided care. It worth mentioning that doctors developed a more rational attitude to the use of many therapeutic and diagnostic tools and medicines. Regarding nearest development prospects of this field of medicine, it is necessary to highlight that it is to be funded based on costs, early mobilization and rehabilitation groups are to be organized in medical units, and prevention of infectious complications is to be improved.

Key words: history, intensive care, problems, perspectives

For citations: Rudnov V.A. Intensive care: brief history of establishment, current significance, problems and perspectives in the near future. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 15-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-15-24

Интенсивной терапии и реаниматологии минуло уже 65 лет. Понимая роль и значимость ее фундаментальной основы – анестезиологии, существующую общность специальности в нашей стране, мы, тем не менее, посвящаем эту лекцию исключительно разделу интенсивной терапии и реаниматологии, при этом ни в коей мере не стремясь и не предлагая разделение специальностей. Время и конкретная ситуация, которая будет складываться в клинической медицине, покажут ракурс дальнейшего движения. Мы полагаем, что польза от прочтения данной публикации заключается прежде всего в осознании главных направлений развития интенсивной терапии, концентрации на них повседневных моральных и физических затрат персонала и, что также немаловажно, финансовых ресурсов. Наша цель – изложение основных исторических вех специальности, понимание ее настоящего значения в клинической медицине и ближайших перспектив.

Терминология. Сложившаяся на настоящий момент терминология оперирует следующим понятийным аппаратом: *медицина критических состояний* (Critical care medicine, USA), *интенсивная терапия/реанимация/интенсивная помощь* – в ряде европейских стран (Intensive care medicine, Intensive care and reanimation, Soins intensive et reanimation). В России в настоящее время официально специальность одна – «анестезиология-реаниматология», хотя в реальной практике, наряду с отделениями анестезиологии-реанимации (ОАР), существуют отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), включая специализированные. Среди них следует упомянуть отделения нейрореанимации, акушерские, неонатальные, инфекционные, заместительной почечной терапии, а также блоки в инфарктных и пульмонологических отделениях. Жизнь распорядилась так, что в лечебных учреждениях в зависимости от существующего потока пациентов происходило формирование того или иного

типа отделений – поливалентных или специализированных. В самом общем виде под *интенсивной терапией* понимают комплекс мер, направленных на предупреждение или устранение расстройств жизненно важных функций, возникших в связи с заболеванием, травмой или операцией.

История появления и развития отделений интенсивной терапии. Принято считать, что впервые идею концентрации тяжелораненых в одном помещении для облегчения ухода и контроля ситуации подала английский общественный деятель, медсестра по образованию, Флоренс Найтингел в середине 50-х годов XIX в. в период Крымской войны, когда газеты были полны сообщений о необоснованно высокой смертности среди военнослужащих. В последующие годы идея не получила поддержки, и причиной тому служит политическая нестабильность в Европе и, по-видимому, уровень развития медицины в большинстве стран. Вероятной предтечей современных отделений реанимации следует считать сформулированную и реализованную на практике в 1923 г. американским нейрохирургом W. Dandy концепцию послеоперационного восстановления оперированных пациентов в условиях отдельного подразделения, которым занималась команда специально подготовленных медсестер. Чуть позднее, в 1930 г., в университетской хирургической клинике Тюбингена мы встречаем уже пример, свидетельствующий о целесообразности создания комбинированного послеоперационного отделения для пациентов, подвергнутых оперативному лечению, и отделения интенсивной терапии. Инициатором создания такого подразделения был известный в Германии хирург Мартин Киршнер [44]. Не исключается, что подобная практика в единичном режиме имела место и в других странах, однако история медицины не сохранила письменных доказательств. Мы можем утверждать, что локальные, хотя и позитивные результаты W. Dandy и M. Kirschner указывали на целесообразность создания подобных отделений, однако в реальной жизни не отмечалось расширения внедрения в практику других лечебных учреждений данной организационной технологии. И только спустя 30 лет прогрессивная идея создания ОРИТ получает свое практическое воплощение. Мощным стимулом по ее реализации послужила эпидемия полиомиелита в Дании. Когда в различные больницы датского королевства поступило 316 пациентов, требующих проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) вследствие паралича дыхательных мышц и/или бульбарного синдрома, которую проводили вручную, сменяя друг друга на протяжении длительного времени (несколько недель) более 1 000 студентов медицинских вузов, дантистов, медиков-волонтеров и служителей культа. Эта эпидемия полиомиелита, осложненного острой дыхательной недостаточностью (ОДН), и послужила основанием целесообразности открытия отделений нового типа и создания респираторов-автоматов. И, как ока-

залось, она положила начало новой медицинской специальности [3, 16, 30, 46].

Считается, что основателем первого в мире ОРИТ в Копенгагене в декабре 1953 г. был 38-летний датский анестезиолог Bjorn Aage Ibsen. Первым же пациентом этого отделения оказался 43-летний мужчина, поступивший из палаты наблюдения после странгуляционной механической асфиксии с проявлениями энцефалопатии и ОДН. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в легких определялись двухсторонние билатеральные инфильтраты и признаки отека. Пациенту проводили ИВЛ сначала через маску мешка Амбу. Затем он был интубирован, и вентиляцию легких осуществляли через эндотрахеальную трубку тем же мешком вручную. В качестве газовой смеси использовали комбинацию O_2 и N_2O в соотношении 60/40. Интересно, что уже тогда ему проводили мониторинг сатурации гемоглобина крови с помощью аппарата *Millikan Oximeter*, измеряли КОС. Конечно, вызывает вопросы проводимая медикаментозная терапия, но она отражает представления того времени о медицине критических состояний. Пациент получал трансфузию 500 мл крови, инфузию 1 000 мл изотонического раствора глюкозы, антибиотик ауреомидин по 250 мг $\times$ 4 раза в сутки, теофиламин 400 мг/сут и прокаин 100 мг/сут. Авторы не сообщили об исходе у этого пациента, но указывают на то, что он был излишне рано экстубирован и возвращен в терапевтическое отделение. Однако последующее течение его патологического процесса потребовало повторной госпитализации в отделение реанимации, интубации, возобновления ИВЛ и трахеостомии [14].

Основателем медицины критических состояний и реаниматологии в России можно в полной мере считать академика В. А. Неговского, который в 1936 г. организовал экспериментальную лабораторию по оживлению, а на полях Второй мировой войны способствовал появлению противошоковых палаток, где оказывалась помощь тяжелораненым, включая внутриапериальное введение солевых растворов и крови. В дальнейшем школа В. А. Неговского разработала концепцию постреанимационной болезни, методологические основы дефибрилляции сердца [2]. Немалая роль в становлении специальности принадлежит и хирургам. В частности, в 1958 г. по инициативе П. А. Куприянова была открыта первая в стране кафедра анестезиологии, ставшая базой для подготовки высокопрофессиональных специалистов как в армии, так и в гражданском здравоохранении. Кафедра служила плацдармом для преподавания основ и новаций в области анестезиологии и реаниматологии. Благодаря ее появлению мы узнали такие имена, как Б. С. Уваров, Ю. Н. Шанин, А. Л. Костюченко, Ю. С. Полушин, А. И. Левшанков и др. Было бы большой несправедливостью не упомянуть имена тех, кто внес серьезный вклад в развитие различных аспектов интенсивной терапии, работая в Москве и распространяя

передовые технологии в различных регионах страны: Р. Н. Лебедева, В. А. Гологорский, Г. А. Рябов, В. Л. Кассиль, А. З. Маневич, Б. Р. Гельфанд. Особая роль в популяризации и развитии специальности принадлежит А. П. Зильберу.

Согласно Большой медицинской энциклопедии, в 1959 г. в больнице им. С. П. Боткина было открыто по сути первое в нашей стране самостоятельное реанимационное отделение – клиническая база научно-исследовательской лаборатории общей реаниматологии АМН СССР (акад. В. А. Неговский) при госпитальной хирургической клинике 1-го ММИ и НИИ клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР (акад. Б. В. Петровский).

Таким образом, мы можем констатировать, что реаниматология и понимание необходимости создания отделений реанимации в России сформировались почти одновременно с ведущими европейскими странами и США, имея свой приоритет в области экспериментальных исследований. Между тем будет уместно вновь вернуться в 50-е годы, отметив еще ряд важных вех. В одинаковой степени это касается Макса Вейля и Питера Сафара. Если первый является основателем медицинского центра критических состояний в Южной Калифорнии (г. Лос-Анжелес), разработавшим основы классификации шока и определившим принципы его лечения, то второй предложил знаменитое в практической реаниматологии правило «АВС», включающее последовательный комплекс реанимационных действий. Это правило, согласно которому следовало проводить реанимацию, долго доминировало во всем мире, ему обучали и организованные контингенты населения [44, 48].

Современная нормативная база. Большую организационную роль в развитии специальности сыграли приказы МЗ СССР, подготовленные главными специалистами страны А. А. Бунятыном и Р. Н. Лебедевой: № 605 от 19.08.1969 г., № 501 от 27.07.1970 г., № 1188 от 29.12.1975 г. и № 841 от 11.06.1986 г. Если в первых из них указывалось о создании реанимационно-анестезиологических отделений, в составе которых развертываются койки для реанимации и интенсивной терапии в больницах от 500 шт. (при наличии не менее 70–100 коек хирургического профиля), то в последующих приказах учитывались реалии структуры и коечной мощности лечебных учреждений страны. В частности, приказ № 841 регламентировал открытие отделений в центральных районных больницах (ЦРБ) при наличии в них не менее 200 коек. Между тем следует подчеркнуть, что ситуация в стране и в системе здравоохранения достаточно быстро меняется и принятые ранее нормативные документы уже не соответствуют новым реалиям жизни. Медицинское сообщество стало более мобильным и информированным, изменяются медицинские технологии диагностики, лечения и формы оказания медицинской помощи. Весьма значимо, что в разных областях огромной страны имеются

различия в плотности населения, возрастной структуре, заболеваемости, доступности медицинской помощи и средней продолжительности жизни. Все это привело к мысли, что существующие приказы должны быть адаптированы к условиям отдельного региона или страны [4]. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» с 1 января 2013 г. медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации. В настоящее время в области интенсивной терапии вся повседневная деятельность отделений выстраивается в соответствии с Порядками № 909н и № 919н от 12.11.2012 г. и 15.11.2012 г., которые регламентируют помощь детям и взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология».

В дополнение к данным порядкам МЗ РФ выпустило Приказ № 625н от 14.09.2018 г., в котором отмечены пункты, вступающие в действие с 13.11.2018 г. Наиболее важные изменения касаются участия анестезиологов-реаниматологов в паллиативной медицинской помощи, создания дистанционных консультативных центров и оказания медицинской помощи не только на основе стандартов, но и с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения).

Роль интенсивной терапии в современной клинической медицине. Современное клиническое значение анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии и ее роль среди клинических дисциплин трудно переоценить. Вернее, трудно представить современный стационар без ОРИТ. Сегодня это самостоятельная специальность, имеющая в своем составе многотысячную армию, как правило, активных специалистов врачебного и сестринского звеньев с набором жизнеспасующих технологий и служащих опорой коллегам в своем лечебном учреждении, регионе, а в некоторых случаях – за его пределами. Важно подчеркнуть, что многие из врачей, представителей различных специальностей (пульмонологи, кардиологи, хирурги, акушеры-гинекологи, неврологи и др.), используют в своей практике приемы интенсивной терапии. Определим краеугольные камни, характеризующие современную интенсивную терапию.

Численность и квалификация персонала. На сегодня в медицинских организациях МЗ РФ имеется около 58 тысяч ставок врачей анестезиологов-реаниматологов, из которых почти 52 тысячи распределены между 31 тысячей физических лиц. Отметим, что за последние 10 лет численность анестезиологов-реаниматологов в России возросла на 7 500 [5]. Сколько из них работает в ОРИТ – таких данных нет. Между тем мы отдаем себе отчет в том, что ситуация в отношении квалификации персонала и

обеспеченности врачами и медсестрами различных отделений достаточно разнородная. Но если рассматривать сложившуюся динамику или устойчивый тренд, мы можем констатировать заметные перемены, которые наблюдаем за период формирования специальности. Во-первых, как бы мы не сетовали на существующий в отдельных местах дефицит персонала, корпус специалистов, работающих в отделениях реанимации и в службе, сложился. Во-вторых, на основании существующего законодательства можно утверждать, что подавляющее большинство специалистов ОРИТ имеют соответствующие сертификаты. В-третьих, появление новых технологий гемодинамической и респираторной поддержки, аппаратного оснащения, мониторинга, биомаркеров, лекарственных средств неминуемо отразилось на квалификации персонала, его умении, навыках и представлениях о самой специальности. В целом мы полагаем, профессиональный рост персонала от момента ее дебюта налицо, однако существующая система образования, включая постдипломную подготовку, нас, безусловно, сегодня не удовлетворяет, как и квалификация специалиста. Его становление и дальнейшее развитие зависят от удовлетворенности самого клинического ординатора или стажированного врача. Внедренная в жизнь система непрерывного медицинского образования прогрессивна по своей сути, но малореализуема. Ее дальнейшее развитие тормозится огромными территориями страны, ведомственностью медицины, дефицитом специалистов в ЦРБ.

Стратегия ведения пациентов в ОРИТ: от чего ушли вчера и отказываемся сегодня. Давайте вспомним, что было на заре интенсивной терапии: существование широких показаний для проведения инфузионной терапии, обязательное добавление к кристаллоидам витаминов, гормонов, антигистаминных средств, диуретиков, сердечных гликозидов, «знаменитой» кокарбоксилазы. Настоящая интенсивная терапия не мыслилась без гипербарической оксигенации, плазмафереза, гемосорбции, спленоперфузии, непрямого электрохимического окисления крови гипохлоритом натрия, озонотерапии, ультрафиолетового и лазерного облучения крови. Сегодня мы можем утверждать, что излишне либерально трактовались показания для трансфузии компонентов крови – эритроцитарной массы (ЭМ) и свежезамороженной плазмы [8]. Хорошим тоном считалось использование различных иммунокорректоров в послеоперационном периоде и при ряде критических состояний. Реаниматологи того времени были преисполнены чувства великой тайны, известной только им самим, а сами технологии и препараты, число которых постоянно возрастало, способными к возвращению жизни умирающих от травм и болезней. Однако что из перечисленного используется рутинно сейчас? Большинство из применяемых тогда медицинских технологий и лекарственных средств безвозвратно ушли в историю медицины. В результате формируется прагматичная

логика «клинической пользы от...», набирает силу понимание стоимостной оценки диагностики и лечения. Достаточно вспомнить истории с активированным протеином С (АПС), растворами крахмалов, иммуноглобулинами, селеном. Более 10 лет назад J.-L. Vincent et al., проведя анализ 72 проспективных контролируемых рандомизированных исследований (ПРКИ), посвященных реанимационным больным, показали, что только в 10 из них был получен позитивный результат [37]. В четырех ПРКИ показано снижение летальности при режимах протективной ИВЛ, по одному – от введения АПС, низких доз гидрокортизона при септическом шоке, высоких доз иммуноглобулина G у пациентов с сепсисом при Sepsis Score ≥ 20 баллов, гемофильтрации при внебольничной остановке сердца, использования измерения pH подслизистой желудка в качестве ориентира при инфузионной терапии, инвазивного забора биоматериала при подозрении на вентилятор-ассоциированную пневмонию. Зададим себе вопрос: а что из перечисленного сохранило значимость до настоящего времени и используется сейчас? С некоторыми ограничениями остались только одно лекарственное средство и одна реанимационная технология искусственной респираторной поддержки: низкие дозы гидрокортизона при септическом шоке и протективная ИВЛ в случае развития острого респираторного дистресс-синдрома. Причем в обоих случаях со стороны немалого количества специалистов имеются сомнения в их обязательном применении. К аналогичным пессимистическим выводам пришел и J. Marshall, анализируя результаты более 100 исследований, посвященных оценке эффективности иммуномодуляции и иммунной заместительной терапии при сепсисе [32].

Меньше агрессии в отношении критически больного пациента. Логичным продолжением обозначившейся эволюции по ведению критических больных следует признать снижение агрессивности в диагностике, лечении и профилактике возможных осложнений. В этом отношении неким объединяющим моментом послужила публикация в 2013 г. М. Кох и Р. Pickkers в JAMA, призывающая к рациональному ограничению интенсивной терапии при критических состояниях [29]. В качестве научной аргументации такой стратегии служил анализ 11 направлений интенсивной терапии, в котором показаны клинические преимущества минимальной достаточности воздействия, вред или отсутствие позитивного эффекта от попыток быстрого достижения «нормы». Конкретным обоснованием являлись примеры повышения летальности при проведении высокообъемной ИВЛ, достижении высоких значений PaO₂, стратегии либеральной инфузии и трансфузии компонентов крови, высокодозной терапии вазопрессорами и глюкокортикостероидами. Оказалось, что вред могут приносить и высокий уровень калорической поддержки, глубокая седация и строгий контроль гликемического профиля посредством инсулина. В хорошо организованных

ПРКИ не получено доказательств пользы при ежедневном рентгенологическом контроле органов грудной клетки у пациентов на ИВЛ, инвазивного гемодинамического контроля с помощью катетера Свана – Ганса, длительного применения антибиотиков в лечении инфекций, высокообъемной гемофильтрации. И, как оказалось, на этом аргументы авторов не были исчерпаны. На целесообразность следования обозначенной стратегии в ОРИТ указывают все новые и новые исследования, результаты которых были опубликованы позднее. Они касаются рестрикции к трансфузии ЭМ. Так, при использовании в качестве триггера к трансфузии ЭМ снижения содержания гемоглобина менее 70 г/л наблюдалось уменьшение риска смерти, рецидива кровотечения, отека легких и развития нозокомиальных инфекций (НИ) [41]. В унисон с предыдущими исследователями S. Patel et al. отмечают, что с трансфузией каждой дополнительной дозы ЭМ повышается риск смерти, органно-системной дисфункции и острого повреждения легких [38]. Аналогичные заключения в пользу сокращения объема инфузии были сделаны и при септическом шоке [10, 23, 33]. Особую роль в снижении агрессивности в отношении пациента сыграли новые технологии респираторной поддержки, позволяющие в части случаев избежать проведения ИВЛ или сократить ее длительность [11, 13, 22]. О достаточности 4-дневных курсов антибиотикотерапии при адекватно оперированной интраабдоминальной инфекции свидетельствует пионерское исследование 2015 г. [39].

Мультидисциплинарный подход при ведении пациентов. Характер патологии пациентов, госпитализированных в отделение реанимации, может требовать привлечения к процессу ведения в ОРИТ специалистов самого различного профиля. Речь идет не только об основной патологии, когда привлечение к оказанию помощи хирургов, неврологов, терапевтов, травматологов является рутинным и вполне понятным. У «хронических реанимационных больных» существует необходимость участия в их ведении кинезитерапевтов, клинических фармакологов и других специалистов [31, 40]. Появившиеся единичные примеры в наших отделениях реанимации свидетельствуют об однозначной целесообразности применения на практике данной организационной технологии. Между тем на настоящий момент мы не знаем как потребности в подобных специалистах в силу отсутствия эпидемиологических исследований по России, так и структуры этой службы. По крайней мере, имеющиеся нормативные документы не призывают нас к созданию групп ранней реабилитации. Безусловно, необходимость мультидисциплинарного подхода возникает и будет возникать в крупных многопрофильных стационарах, где более реально появление «хронически реанимационного больного» и узкого специалиста, приносящего ему пользу.

Роль балльных измерительных систем (шкал). Сегодня никого не удивит использованием шкал на

практике и в научных исследованиях. Внедрение в повседневную практику немалого количества реанимационных отделений различных шкал представляется полезным в нескольких отношениях [28, 47]: 1) понимании тяжести поступающих в ОРИТ пациентов, классифицируемых по тяжести общего состояния (APACHE-II) или органной дисфункции (SOFA); 2) оценке динамики ответа на ту или иную технологию интенсивной терапии; 3) определении трудозатрат персонала; 4) оценке степени седации при возникновении делирия или у пациентов на ИВЛ; 5) определении уровня мобилизуемости пациента.

Диалог с родственниками. Время выработало определенные клише в объяснении причины попадания в ОРИТ. Однако в целом эта крайне важная процедура была пущена на самотек. Наибольшее количество жалоб, поступающих на работников здравоохранения, связано с отсутствием общения с врачом или поверхностным с ними разговором. Мы считаем, что диалог с родственниками пациента, госпитализированного в ОРИТ, объяснение природы критического состояния и осторожное заключение в отношении прогноза имеет весьма важное значение. Разговором с родственниками ни в коем случае нельзя пренебрегать, как бы неприятен он не был. К нему может быть привлечен и профильный специалист. В случае неутешительного исхода роль реаниматолога при собеседовании представляется ключевой [19, 25]. На сегодняшний день важным подспорьем в случае просьбы о посещении могут служить информационно-методическое письмо «О правилах посещения родственниками пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (реанимации)» и «Форма памятки для посетителей». Они выпущены 30.05.2016 г. и разработаны внештатными специалистами Министерства здравоохранения РФ и специалистами федеральных государственных медицинских учреждений. В настоящее время на рассмотрении в Госдуме находится законопроект № 359335-7 о внесении изменения в часть 1 статьи 79 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в части посещения пациентов в отделении медицинской организации, оказывающем реанимационные мероприятия).

Интенсивная терапия и ближайшее будущее.
Проблемы, которые предстоит решать. Вполне очевидно, что новое время, популяционные перемены в обществе, инновационные технологии, изменения в системе оказания медицинской помощи неизбежно отразятся и на организации помощи при критических состояниях. В данном разделе публикации мы бы хотели избежать излишних фантазий, а обсудить видимые проблемы, которые возникают перед специалистами и потребуют решения в обозримом будущем. Что, на наш взгляд, должно быть преодолено, поскольку не соответствует общей тенденции развития в оказании медицинской помощи?

Затраты на интенсивную терапию. Появившиеся с начала 50-х годов XX в. ОРИТ стали в настоящее время неотъемлемым структурным элементом современного стационара. Благодаря их организации и внедрению современных технологий интенсивной терапии и мониторинга удалось улучшить результаты лечения при тяжелой термической и механической травме, отдельных нозологиях, сопровождающихся развитием шока, синдрома полиорганной недостаточности. Мы выражаем надежду, что уже в обозримом будущем будет более адекватно решаться проблема финансирования службы и работы отдельных реанимаций. Система финансирования лечебных учреждений на основе клинико-статистических групп (КСГ) с 2015 г. стала внедряться на территории России. Между тем, согласно заложенным в ее основе принципам, она не учитывает отдельно материальные затраты на пребывание пациента в ОРИТ, растворяя их внутри конкретной КСГ. При этом полностью отсутствует информация, каким образом и насколько адекватно рассчитана стоимость реанимационного этапа. Очевидно, что сегодня каждое лечебное учреждение решает эту проблему ситуационно, опираясь на свои материальные возможности, а в некоторых случаях в качестве решающего фактора выступают сложившиеся отношения между главным врачом и ТФОМС, региональным Минздравом или Управлением здравоохранения города и руководителем отделения реанимации.

Эффективная интенсивная терапия стоит недорого. Известно, что уже в конце 80-х годов прошлого столетия денежные затраты на содержание ОРИТ в отдельных странах достигали 1% от национального ВВП, составляя на уровне лечебных учреждений 20% от всех общепользовательских расходов [26]. Они включают оплату труда персонала, приобретение расходных материалов и лекарственных средств, сервисные услуги на поддержание в работоспособном состоянии дорогостоящего медицинского и прочего оборудования, а также всей инфраструктуры отделения в целом. В настоящее время эти расходы заметно возросли, средняя стоимость койко-дня в ОРИТ европейских стран колеблется от 900 евро в Испании до 3 300 евро в Дании [15].

Итак, нет никакого сомнения в том, что система финансирования ОРИТ в России нуждается в совершенствовании. Возможность разрешения проблемы оптимального финансирования реанимационного пациента во многом зависит от правильности показаний для пребывания в ОРИТ, а в ряде случаев и в оценке ответа на проводимую интенсивную терапию. Проводимые сегодня аудиты региональных министерств здравоохранения, Росздравнадзора, ТФОМС и других контролирующих организаций не касаются данного вопроса. Мы полагаем, что в будущем проблема разрешится при изменении модели оказания помощи в стационаре: создании 3-уровневой модели оказания неотложной помощи или промежуточных отделений, где больше ухода, чем реанимации и интенсивной терапии [17, 50].

Кадровый потенциал: нужен новый тип специалистов анестезиологов-реаниматологов. Начнем с проблемы подготовки кадров, которые, как известно, определяют все. Следует признать, что сегодня двухгодичная подготовка в клинической ординатуре, закладывая базовые навыки, не дает необходимых знаний для полноценной самостоятельной работы в клинической больнице или НИИ. В этом отношении мы полностью солидарны с позицией, обозначенной в недавней публикации академика РАН Ю. С. Полушина [5]. Количество компетенций анестезиолога-реаниматолога, необходимых для многопрофильной клиники и небольшого ЦРБ, весьма значимо отличается. Причем врач ЦРБ чем дальше, тем более замыкается на весьма ограниченном количестве клинических ситуаций, нозологий и операций, теряя свой еще неполный профессиональный багаж, сохраняя некую его крупную частицу. Рост в поливалентных отделениях реанимации числа соматических больных с учетом старения населения требует увеличения от организации количества ОРИТ или создания таковых в больницах, не имеющих хирургических отделений. Между тем структура пациентов данных отделений диктует необходимость совсем другого уровня знаний в области кардиологии, неврологии и пульмонологии, другого врача. Жизненный опыт показывает, что и в РАО с достаточно мощной анестезиологией руководители подразделений определяют на работу в палату реанимации весьма ограниченный круг врачей, которые пригодны по уровню своих знаний, психологической устойчивости и физическим возможностям. В свете вышеизложенного нам представляется два пути в разрешении проблемы. Первый из них состоит в увеличении сроков подготовки врачей для крупных клиник до 3 лет с возможностью дежурств после 2 лет обучения в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) более низкого уровня. Второй, менее благоприятный, но более реальный, – нелегальное «маневрирование» на местах программой двухлетнего обучения с отказом от некоторых предусмотренных ФГОС блоков. Однако следует иметь в виду, что ступая на эту стезю, мы неизбежно навлекаем на себя гнев вузовской администрации и попадаем в конкурентные взаимоотношения с преподаванием других дисциплин, в частности организации здравоохранения и педагогики. Хотя практическое значение преподносимых ими знаний для ординатора анестезиолога-реаниматолога с неадекватным по времени периодом подготовки вызывает большие сомнения.

Ультразвуковая диагностика. Польза в ОРИТ от urgentной ультразвуковой диагностики ни у кого сомнений не вызывает, как и соответствующие компетенции реаниматолога. Новое поколение портативных аппаратов позволяет применять их в экспресс-режиме для катетеризации центральных вен, регионарных блокад, диагностики природы шока, ответа на инфузию, характера острого легочного повреждения [18, 27]. Такая диагностика создает

условия для быстрого разрешения критического состояния и выбора терапии. Очень отрадно, что энтузиасты данной технологии среди реаниматологов появились и в России. Однако главным сдерживающим моментом в РФ служит необходимость выполнения программы 2-годичной ординатуры, поскольку без сертификата специалиста выполненная врачом-реаниматологом ультразвуковая диагностика не может быть принята во внимание. Определенное негативное значение имеет и дефицит времени в период обучения в ординатуре. Таким образом, круглосуточное проведение ультразвуковой диагностики в ОРИТ возможно только в крупных ЛПУ, использование технологии в ЦРБ анестезиологу-реаниматологу доступно опять только на нелегальной основе. Хочется верить, что данная весьма полезная для пациентов ОРИТ неинвазивная технология в обозримом будущем легально расширит границы своего применения.

Персонализированная терапия. Мы уже отмечали, что результаты множества проспективных рандомизированных исследований, касающиеся лекарственных новшеств, принесли в основном разочарования. Возникший скепсис связан с тремя основными причинами: гетерогенностью пациентов ОРИТ, генетической детерминацией ответа на повреждение, разнородностью больных в различные фазы болезни. По этой причине проводимое лечебное воздействие должно опираться не на жесткие клинические рекомендации, а на принципы ведения больного, основанные на физиологии и оценке ответа на тот или иной метод интенсивной терапии [18]. Например, стартовая интенсивная инфузионная терапия сепсиса должна быть индивидуальной, с учетом локализации очага, возраста, сопутствующей патологии, динамики температурного градиента, диуреза и, главное, реакции на нее клинических или инструментальных критериев (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, диаметр нижней полой вены, пульсовое давление). Помимо инфузионной терапии, индивидуально, с учетом нарушений гомеостаза и под конкретную ситуацию должны подбираться и другие ее компоненты (сбалансированные растворы, альбумин, ЭМ, свежзамороженная плазма), как и прочие составляющие интенсивной терапии (гепарины, препараты для седации, гидрокортизон). Если выбор гепарина и его режима дозирования начинает принципиально меняться при снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин, то оптимальный препарат для седации/адаптации к респиратору будет определяться конкретной клинико-лабораторно-инструментальной ситуацией. Гораздо сложнее обстоит ситуация с назначением гидрокортизона при септическом шоке, поскольку чувствительность ГКС-рецепторов может меняться в ходе течения патологического процесса, отсутствует и единое понимание рефрактерности шока [35, 49]. Эта же логика персонализации распространяется как на методы респираторной поддержки, так и на устанавливаемые ежедневно параметры ведения ИВЛ.

Ранняя мобилизация. Ранняя мобилизация на этапе ОРИТ должна стать частью ежедневной рутинной практики. Вместе с тем эта технология требует изменения психологии всех участвующих в процессе ранней реабилитации, внедрения в практику нового инструментария, а главное, создания команды, предметно занимающейся ранней реабилитацией. Ее жизнеспособность, помимо специально подготовленных кадров, связана с отладкой системы финансирования через ТФОМС и КСГ. В целом подавляющее большинство реаниматологов согласны с проведением ранней мобилизации на этапе ОРИТ, и ее необходимость в основном сомнений не вызывает. Можно привести немало доводов в ее пользу: снижение риска осложнений, связанных с постельным режимом, мышечной слабости, возникшей в ОРИТ в связи с заболеванием или последствиями эффекта некоторых препаратов (глюкокортикостероиды, бензодиазепины, миорелаксанты), улучшение функционального статуса, снижение частоты делирия, уменьшение длительности пребывания в ОРИТ, в стационаре, а также годичной летальности. Наряду с организационными основами внедрения в практику, значимыми остаются вопросы типа кратности и длительности проведения мобилизации, присутствия сопутствующей седации, выявления популяции пациентов с функциональным ответом на раннюю мобилизацию [20, 40].

Профилактика инфекционных осложнений. Профилактика инфекционных осложнений в период пребывания в ОРИТ стала иметь одно из главных значений в связи с несколькими обстоятельствами: сокращением летальности в остром периоде критических состояний, увеличением числа пациентов на ИВЛ, ростом резистентности к антибиотикам возбудителей НИ [6, 7]. ОРИТ оказались неким «горячим цехом резистентности», где используются спасительные, но агрессивные технологии мониторинга и лечения, которые могут сопровождаться развитием тяжелых осложнений, включая инфекционные. Объективными причинами для роста количества НИ, помимо снижения летальности, служат увеличение продолжительности жизни при тяжелых хронических заболеваниях, расширение показаний к хирургическим вмешательствам у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих, как правило, различную по степени выраженности фоновую патологию. Сам же пациент оказался новой искусственно созданной нишей для микроорганизмов в относительно изолированном пространстве. Для таких пациентов характерна иммунная дисфункция, выражающаяся в повреждении механизмов антиинфекционной защиты. По данным различных источников, средняя частота развития НИ в ОРИТ варьирует от 25 до 49%, что в 5 раз и более превышает таковую в других отделениях стационара [1, 9].

В качестве субъективной причины высокого уровня потребления антибактериальных препаратов в ОРИТ следует отметить неумение ряда специалистов отличить колонизацию от инфекции,

боязнь пропустить жизнеугрожаемый процесс инфекционной природы, непоколебимую веру в продолжительную антибиотикопрофилактику, нежелание проведения режима деэскалации, излишне длительные курсы терапии. Наибольший эффект в предупреждении инфекций принесли контроль над потреблением антибиотиков и совершенствование методов обработки рук персоналом [12, 24, 36, 42]. В итоге реаниматологи будут вынуждены заниматься подходами к оптимальной обработке не только своих рук, но и самого пациента, более обоснованно относиться к необходимости каждого дня пребывания в ОРИТ и антимикробной терапии. И в этом отношении будет полезным структурирование отделений реанимации на уровни или создание отделения промежуточной медицинской помощи.

Венская декларация по безопасности в отделениях реанимации Европейского общества интенсивной медицины (ESICM). Спустя достаточно длительный период времени существования ОРИТ возникло понимание необходимости обеспечения безопасности в момент пребывания в данном подразделении критического больного. Стало очевидно, что пациент в критическом состоянии более уязвим в отношении различного рода осложнений в силу уже наличия у него органно-системных расстройств и вынужденной необходимости использования агрессивных методов лечения, таких как катетеризация артериальных и венозных стволов, ИВЛ, нейроаксиальные блокады, заместительная почечная терапия, сорбция, инфузия компонентов крови, внутривенное введение потенциально опасных фармакологических средств. Таким образом, обоснованно полагают, что вся лечебно-диагностическая работа в ОРИТ должна проводиться и с созданием условий безопасности для пациента. В итоге появилась однозначная необходимость в повседневной практике следовать Венской декларации по безопасности Европейского общества интенсивной медицины (ESICM) от

2009 г. [34]. Авторы документа призывают признать существование «эпидемии ошибок» и то, что без повышения безопасности в ОРИТ невозможно улучшить качество оказания помощи в стационаре в целом. В свою очередь построение среды безопасности в ОРИТ основано на следующих положениях.

- Формирование особого менталитета персонала.
- Постоянное обучение всего коллектива ОРИТ.
- Работа по клиническим рекомендациям (протоколам).
- Внутренний аудит (разбор) осложнений.
- Адекватный микроклимат в коллективе.
- Оптимизация нагрузки на персонал.

Заключение

Роль медицины критических состояний возрастает. Можно прогнозировать рост числа коек интенсивного этапа оказания помощи в стационарах. Рано или поздно мы будем вынуждены структурировать ее оказание в ОРИТ различного уровня в зависимости от тяжести состояния пациентов и целесообразности проведения лечения в полном объеме. Существующая длительность подготовки анестезиолога-реаниматолога во многом не соответствует потребностям современной медицины. Возникла необходимость сертификации различного уровня в зависимости от будущего места работы специалиста. Между тем следует констатировать более рациональное отношение врачей к использованию многих лечебно-диагностических методов и лекарственных средств. Среди обозримых перспектив развития специальности следует выделить определение ее финансирования в соответствии с затратами, создание в медицинских организациях группы ранней мобилизации и реабилитации, улучшение профилактики инфекционных осложнений.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайфутдинов Е. А. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 132–140.
2. Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – Т. 6. – С. 68–73.
3. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. I. – 960 с.
4. Недашковский Э. В. В кн.: Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – Т. I. – С. 29–49.
5. Полушин Ю. С. Проблемные вопросы анестезиолога-реанимационной помощи // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 5–12.

REFERENCES

1. Gayfutdinov E.A. Role of antimicrobial therapy management in the intensive care of multi-specialty hospital. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 132-140. (In Russ.)
2. Zolotokrylina E.S. Post-resuscitation disease. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2000, vol. 6, pp. 68-73. (In Russ.)
3. *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Intensive care. National guidelines]. 2 volumes, B.R. Gelfand, A.I. Saltanov, eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, vol. 1, 960 p.
4. Nedashkovskiy E.V. In: *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Intensive care. National guidelines]. 2 volumes, B.R. Gelfand, A.I. Saltanov, eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, vol. 11, no. 1, pp. 29-49.
5. Polushin Yu.S. Topical issues of anesthesiology and intensive care. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 5-12. (In Russ.)

6. Руднов В. А., Бельский Д. В., Дехнич А. В., исследовательская группа – РИОРИТА. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294–303.
7. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Скленова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011 – 2012 // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 254–265.
8. Шанин Ю. Н., Волков Ю. Н., Костюченко А. Л. и др. Послеоперационная интенсивная терапия. – Л.: Медицина, 1978. – 224 с.
9. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2016. – Т. 61, № 5–6. – С. 32–42.
10. Angus D., Barnato A., Bell D. et al. A systematic and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe investigators // *Intens. Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1549–1560.
11. Antonelli M., Conti G., Rocco M. et al. A Comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 429–435.
12. Barlam T., Cosgrove S., Abbo L. et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Disease Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 62, № 10. – P. e51–e77.
13. Barr J., Fraser G. L., Puntillo K. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 263–306.
14. Berthelsen P., Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953 // *Acta Anaesth. Scand.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1190–1195.
15. Bittner M.-J., Donnelly M., van Zanten A. et al. How is intensive care reimbursed? Review of eight European countries // *Ann. Intens. Care.* – 2013. – Vol. 3. – P. 37.
16. Calvin J., Habet K., Parrillo J. Critical care in the United States. Who are we and how did we get here? // *Crit. Care Clin.* – 1997. – Vol. 13, № 2. – P. 363–376.
17. Capuzzo M., Volta C., Tassinati T. et al. Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicenter European cohort study // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 551.
18. Choong See K., Ong V., Lin Tan Yi et al. Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 203.
19. Curtis J., Patrick D., Shannon S. et al. The family conference as a focus to improve communication about end-of-life care in the ICU: opportunities for improvement // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 26–33.
20. Denehy L., Lanphere J., Needham D. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 86–90.
21. Feissel M., Michard F., Faller J. P. et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy // *Intens. Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 1834–1837.
22. Frat J.-P., Thille A., Mrrcat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 23. – P. 2185–2196.
23. Hjortrup P., Haase N., Budhaard H. et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel group, multicentre feasibility trial // *Intens. Care Med.* – 2016. – Vol. 42, № 11. – P. 1695–1705.
24. Honda H., Ohmagari N., Tokuda Y. et al. Antimicrobial stewardship in inpatient settings in the Asia Pacific region: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 64. – P. 119–126.
25. Hunter J., Goddard C., Rothwell M. et al. A survey of intensive care units visiting policies in the United Kingdom // *Anesthesia.* – 2010. – Vol. 65. – P. 1101–1105.
26. Jacobs P., Noseworthy T. National estimate of intensive care utilization and cost: Canada and the United States // *Crit. Care Med.* – 1990. – Vol. 18. – P. 1282–1286.
27. Kelmenson D., Quan D., Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuropathy: a prospective cohort study // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 342.
28. Knaus W., Draper E., Wagner D. et al. APACHE-II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* – 1985. – Vol. 13. – P. 818–829.
29. Kox M., Pickkers P. “Less is more” in critically ill patients. Not too intensive // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1369–1372.
6. Rudnov V.A., Belskiy D.V., Dekhnich A.V., RIORIT research group. Infections in the intensive care units in Russia: results of the national multi-center trial. *Clin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2011, vol. 13, no. 4, pp. 294–303. (In Russ.)
7. Sukhorukova M.V., Eydelshteyn M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antibiotic resistance in nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals of Russia: results of multi-center epidemiological study of MARATHON in 2011–2012. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2014, vol. 16, no. 4, pp. 254–265. (In Russ.)
8. Shanin Yu.N., Volkov Yu.N., Kostyuchenko A.L. et al. *Posleoperatsionnaya intensivnaya terapiya*. [Post-operative intensive care]. Leningrad, Meditsina Publ., 1978, 224 p.
9. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in the medical units of Russia: ERGINI trial. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, vol. 61, no. 5–6, pp. 32–42. (In Russ.)
10. Angus D., Barnato A., Bell D. et al. A systematic and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe investigators. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, pp. 1549–1560.
11. Antonelli M., Conti G., Rocco M. et al. A Comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 339, pp. 429–435.
12. Barlam T., Cosgrove S., Abbo L. et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Disease Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 62, no. 10, pp. e51–e77.
13. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, pp. 263–306.
14. Berthelsen P., Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesth. Scand.*, 2003, vol. 47, pp. 1190–1195.
15. Bittner M.J., Donnelly M., van Zanten A. et al. How is intensive care reimbursed? Review of eight European countries. *Ann. Intens. Care*, 2013, vol. 3, pp. 37.
16. Calvin J., Habet K., Parrillo J. Critical care in the United States. Who are we and how did we get here? *Crit. Care Clin.*, 1997, vol. 13, no. 2, pp. 363–376.
17. Capuzzo M., Volta C., Tassinati T. et al. Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicenter European cohort study. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 551.
18. Choong See K., Ong V., Lin Tan Yi et al. Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 203.
19. Curtis J., Patrick D., Shannon S. et al. The family conference as a focus to improve communication about end-of-life care in the ICU: opportunities for improvement. *Crit. Care Med.*, 2001, vol. 29, pp. 26–33.
20. Denehy L., Lanphere J., Needham D. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 86–90.
21. Feissel M., Michard F., Faller J.P. et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intens. Care Med.*, 2004, vol. 30, pp. 1834–1837.
22. Frat J.P., Thille A., Mrrcat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, no. 23, pp. 2185–2196.
23. Hjortrup P., Haase N., Budhaard H. et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel group, multicentre feasibility trial. *Intens. Care Med.*, 2016, vol. 42, no. 11, pp. 1695–1705.
24. Honda H., Ohmagari N., Tokuda Y. et al. Antimicrobial stewardship in inpatient settings in the Asia Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 64, pp. 119–126.
25. Hunter J., Goddard C., Rothwell M. et al. A survey of intensive care units visiting policies in the United Kingdom. *Anesthesia*, 2010, vol. 65, pp. 1101–1105.
26. Jacobs P., Noseworthy T. National estimate of intensive care utilization and cost: Canada and the United States. *Crit. Care Med.*, 1990, vol. 18, pp. 1282–1286.
27. Kelmenson D., Quan D., Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuropathy: a prospective cohort study. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 342.
28. Knaus W., Draper E., Wagner D. et al. APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985, vol. 13, pp. 818–829.
29. Kox M., Pickkers P. “Less is more” in critically ill patients. Not too intensive. *JAMA Intern. Med.*, 2013, vol. 10, pp. 1369–1372.

30. Lassen H. C. A. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen // *Lancet*. – 1953. – Vol. 261. – P. 37–41.
31. MacLaren R., Bond C., Martin S. et al. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infection // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 3184–3189.
32. Marshall J. Why have clinical trials in sepsis failed // *Trends in molecular medicine*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 196–200.
33. Mouncey P., Osborn T., Power G. et al. Trials of early, goal-directed resuscitation for septic shock // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1301–1311.
34. Moreno R., Rhodes A., Donchin Y. Patient's safety in intensive care medicine: the Declaration of Vienna // *Intens. Care Med.* – 2009. – Vol. 35. – P. 1667–1672.
35. Nandhabalan N., Joannou N., Meadows C. et al. Refractory septic shock: our pragmatic approach // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22. – P. 215.
36. O'Neil J. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations // *Rev. Antimicrobial. Res.* – 2014. – P. 1–16. <https://amr-review.org>
37. Ospina-Tacson G., Bouchele G., Vincent J.-L. Multicenter, randomized, clinical trials: doomed to fail // *Critical Care Med.* – 2008. – Vol. 36, №4. – P. 1113–1122.
38. Patel S., Kidane B., Klingel M. et al. Risks associated with red blood cell transfusion in the trauma population, a meta-analysis // *Int. J. Care Injured*. – 2014. – Vol. 45. – P. 1522–1533.
39. Sawyer R., Claridge J., Nathens A. et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1996–2005.
40. Schweikert W., Pohlman M., Pohlman A. et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized controlled trials // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1874–1882.
41. Shalpeter S., Bukley J., Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127. – P. 124–131.
42. Spielberg D., Guidos R., Gilbert D. et al. The epidemic of antibiotic-resistant infection: a call to action for the medical community from Infection Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 155–164.
43. Theerawit P., Morasert T., Sutherasan Y. Inferior vena cava diameter variation compared with pulse pressure variation as predictors of fluid responsiveness in patients with sepsis // *J. Crit. Care*. – 2016. – Vol. 36. – P. 246–251.
44. Vincent J.-L. Crit Care – where have we been and where are we going? // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17. – P. S1–S2.
45. Vincent J.-L. Personalized medicine in Intensive Care // *ICU Management & Practice*. – 2017. – Vol. 17, Is. 1. – <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/personalised-medicine-in-intensive-care>
46. Vincent J.-L., Thijs L. Critical care in Europe // *Crit. Care Clin.* – 1997. – Vol. 13, № 2. – P. 245–254.
47. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // *Intens. Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.
48. Weil M., Shubin H. Diagnosis and Treatment of shock. The Williams and Wilkins Company. Baltimore. – 1967. – 327 p.
49. Wong H., Cvijanovich N., Anas N. Developing a critically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // *Am. J. RCCM*. – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 309.
50. Zimmerman J. E., Wagner D. P., Knaus W. A. et al. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate care units. Implications for intensive care utilization and cost // *Chest*. – 1995. – Vol. 108. – P. 490–499.
30. Lassen H.C.A. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen. *Lancet*, 1953, vol. 261, pp. 37–41.
31. MacLaren R., Bond C., Martin S. et al. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infection. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, pp. 3184–3189.
32. Marshall J. Why have clinical trials in sepsis failed. *Trends in Molecular Medicine*, 2014, vol. 20, no. 4, pp. 196–200.
33. Mouncey P., Osborn T., Power G. et al. Trials of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 1301–1311.
34. Moreno R., Rhodes A., Donchin Y. Patient's safety in intensive care medicine: the Declaration of Vienna. *Intens. Care Med.*, 2009, vol. 35, pp. 1667–1672.
35. Nandhabalan N., Joannou N., Meadows C. et al. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 215.
36. O'Neil J. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev. Antimicrobial. Res.*, 2014, pp. 1–16. <https://amr-review.org>
37. Ospina-Tacson G., Bouchele G., Vincent J.-L. Multicenter, randomized, clinical trials: doomed to fail. *Critical Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 4, pp. 1113–1122.
38. Patel S., Kidane B., Klingel M. et al. Risks associated with red blood cell transfusion in the trauma population, a meta-analysis. *Int. J. Care Injured*, 2014, vol. 45, pp. 1522–1533.
39. Sawyer R., Claridge J., Nathens A. et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 1996–2005.
40. Schweikert W., Pohlman M., Pohlman A. et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized controlled trials. *Lancet*, 2009, vol. 373, pp. 1874–1882.
41. Shalpeter S., Bukley J., Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am. J. Med.*, 2014, vol. 127, pp. 124–131.
42. Spielberg D., Guidos R., Gilbert D. et al. The epidemic of antibiotic-resistant infection: a call to action for the medical community from Infection Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46, pp. 155–164.
43. Theerawit P., Morasert T., Sutherasan Y. Inferior vena cava diameter variation compared with pulse pressure variation as predictors of fluid responsiveness in patients with sepsis. *J. Crit. Care*, 2016, vol. 36, pp. 246–251.
44. Vincent J.L. Crit Care – where have we been and where are we going? *Crit. Care*, 2013, vol. 17, pp. S1–S2.
45. Vincent J.L. Personalized medicine in Intensive Care. *ICU Management & Practice*, 2017, vol. 17, is. 1. <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/personalised-medicine-in-intensive-care>
46. Vincent J.L., Thijs L. Critical care in Europe. *Crit. Care Clin.*, 1997, vol. 13, no. 2, pp. 245–254.
47. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intens. Care Med.*, 1996, vol. 22, pp. 707–710.
48. Weil M., Shubin H. Diagnosis and Treatment of shock. The Williams and Wilkins Company. Baltimore. 1967, 327 p.
49. Wong H., Cvijanovich N., Anas N. Developing a critically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am. J. RCCM*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 309.
50. Zimmerman J.E., Wagner D.P., Knaus W.A. et al. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate care units. Implications for intensive care utilization and cost. *Chest*, 1995, vol. 108, pp. 490–499.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Руднов Владимир АлександровичУральский государственный медицинский университет,
доктор медицинских наук, профессор.

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

МАУ «ГКБ № 40»,

заместитель главного врача по анестезиологии
и реанимации.

620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.

E-mail: vrudnov@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Vladimir A. Rudnov

Ural State Medical University,

Doctor of Medical Sciences, Professor.

3, Repina St., Yekaterinburg, 620028.

Municipal Clinical Hospital no. 40,

Deputy Head Doctor for Anesthesiology and Intensive Care.

189, Volgogradskaya St.,

Yekaterinburg, 620102.

Email: vrudnov@mail.ru



ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

В. В. ЛИХВАНЦЕВ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, РФ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

В обзоре представлены основные направления в анестезиологии, которые, по мнению автора, претерпели наибольшие изменения в последнее десятилетие. Обсуждаются проблемы выбора тактики и качественный состав периоперационной инфузионной терапии. Дается оценка современного этапа изучения феномена анестетического preconditioning и проблемы лечения острой сердечной недостаточности. И, наконец, анализируются вызовы и достижения доказательной медицины применительно к анестезиологии.

Ключевые слова: анестезиология, периоперационный период, декстраны, альбумин, сердечная недостаточность, левосимендан, анестетическое preconditioning

Для цитирования: Лихванцев В. В. Основные тенденции развития анестезиологии за последние 10 лет // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 25-33. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-25-33

MAIN TENDENCIES IN ANESTHESIOLOGY DEVELOPMENT FOR THE LAST 10 YEARS

V. V. LIKHVANTSEV

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

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

The article describes the main tendencies in anesthesiology, which have undergone the greatest changes in the last decade, according to the author. The article speculates on the choice of tactics and the qualitative components of peri-operative infusion therapy. The author gives an assessment of the current stage of studying the phenomenon of anesthetic preconditioning and acute heart failure management. And, finally, the challenges and achievements of the evidence-based medicine in anesthesiology are analyzed.

Key words: anesthesiology, peri-operative period, dextrans, albumin, cardiac failure, levosimendan, anesthetic preconditioning

For citations: Likhvantsev V.V. Main tendencies in anesthesiology development for the last 10 years. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 25-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-25-33

Наверное, стоит признать, что последнее десятилетие не было отмечено знаковыми событиями в анестезиологии, если рассматривать последнюю как науку, изучающую проблему боли и обезбоживания [24, 25]. Попутно замечу, что можно не соглашаться с таким определением нашей специальности (и, наверное, это будет правильно), но основное направление, пожалуй, обозначено верно. Действительно, новые анестетики, анальгетики, мышечные релаксанты и гипнотики последние годы не появлялись, равно как и не был достигнут прогресс в области физиологии и фармакологии процессов, происходящих в организме человека во время анестезии и операции [7].

Если взглянуть на нашу специальность шире и согласиться, что анестезиолог – это специалист, осуществляющий комплекс мероприятий по контролю за системами жизнеобеспечения человека во время операции [3], то ситуация выглядит не столь грустной – определенные достижения видны. Но здесь нас подстерегает другая опасность – высокая вероятность субъективного подхода к оценке выбора наиболее значимых тем, и, если кто-то упрекнет меня в этом, я спорить не стану.

Периоперационная инфузионная терапия. Первая тема, которая, как представляется, должна быть обсуждена в рамках настоящего обзора, касается существенных изменений наших представлений о периоперационной инфузионной терапии.

Условно «плазмозамещающие растворы» – едва ли не самые популярные медицинские препараты, вводимые внутривенно. Еще совсем недавно анестезиологи считали за правило проводить «фоновую» инфузионную терапию всем пациентам отделений анестезиологии и реанимации, так как практически не видели вреда от использования препаратов данной группы [41]. Действительно, гиповолемия и гипоперфузия тканей являются частыми осложнениями операции и многих критических состояний, а внутривенная инфузия увеличивает интраваскулярный объем, приводит к увеличению сердечного выброса и, соответственно, улучшает органную перфузию и доставку кислорода тканям [40, 47]. Ошибка заключалась в недооценке опасности «избыточной» инфузии [53]. Благодаря исследованиям последних 5–7 лет мы понимаем, что для пациента одинаково опасны и гипо-, и гипervолемия. Оба состояния приводят к развитию целого ряда неблагоприятных событий, включая острое почечное повреждение (ОПП), острый респираторный дистресс-синдром и гипостатическую пневмонию; увеличивают время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии (ПИТ) и в клинике в целом, стоимость лечения и в конечном итоге летальность [49, 51]. В этой связи последние guidelines рекомендуют ограничить объемную реанимацию восстановлением органной перфузии и коррекцией физиологического дисбаланса – нормализацией

суррогатных показателей органной перфузии: артериального давления, насыщения кислородом гемоглобина смешанной венозной (или полученной из катетера, установленного в верхней полой вене) крови, уровня лактата крови и сердечного выброса, электролитного состава плазмы, pH и показателей эффективности функции почек [13, 47]. Внутривенная инфузия является фактором, вызывающим повреждение гликокаликса и, наряду с операцией, анестезией и экстракорпоральным контуром, рассценивается как основная причина возникновения транскапиллярной утечки жидкости – основного пути образования массивных отеков как первопричины органной дисфункции при критических состояниях. Предупредить или ослабить утечку может лишь поддержание низкого центрального венозного давления (ЦВД) (ограничение инфузий) и низкого трансторакального давления («протективная искусственная вентиляция легких») [56].

Следующая ошибка ранних представлений об эффективности и безопасности инфузионной терапии заключалась в недооценке роли качественного состава используемых препаратов: переоценке роли коллоидных растворов и недооценке различий в достаточно широком ассортименте кристаллоидных растворов.

Сегодня существует понимание, что коллоиды не так эффективны, как плазмозаместители: соотношение внутрисосудистого объема к объему вводимого раствора гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК), например, не превышает 1 : 1,2, а то и 1 : 2 [10, 20, 22, 40, 45]. Более того, многие исследования, описавшие существенное снижение потребности в инфузиях при использовании коллоидов, критикуются в настоящее время за предвзятость (BIAS). Считается, что объем инфузионной терапии в исследуемой группе был преднамеренно ограничен клиницистами [20, 45]. Таким образом, преимущества коллоидных растворов перед кристаллоидными если и существуют, то значение их явно не так велико, как представлялось ранее.

Гидроксиэтилкрахмалы

Наибольшие сомнения вызывают сегодня ГЭК. Они же, точнее целесообразность их использования, являются предметом ожесточенной дискуссии в России с 2013 г. Именно тогда Европейское медицинское агентство (PRAC) сочло целесообразным запретить использование ГЭК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, на территории Европейского союза и США ввиду отсутствия доказанных преимуществ и сомнений в безопасности препаратов данной группы [55]. МЗ РФ согласился с мнением вышеупомянутых организаций и оставил единственное показание для применения ГЭК на территории России «острая массивная кровопотеря в сроки до 24 ч от момента возникновения, при условии отсутствия риска развития почечной недостаточности». В 2017 г. МЗ РФ свое решение подтвердил [2].

В 2018 г. Европейское медицинское агентство сочло принятые меры недостаточными и рекомен-

довало полностью воздержаться от выдачи лицензий на торговлю препаратами ГЭК (за исключением проведения рандомизированных клинических исследований – РКИ) «из-за риска возникновения почечной недостаточности и увеличения летальности у некоторых категорий пациентов» (“because of the risk of kidney injury and death in certain patient populations”) [26].

С момента первого ограничения на использование ГЭК прошло около 6 лет, позиция европейских анестезиологов если и меняется, то только в пользу ужесточения. МЗ РФ в 2017 г. подтвердил приверженность той же позиции. Попытка построить защиту ГЭК на поиске малозначимых недостатков в дизайне РКИ (которые действительно имеют место. Не могут не иметь, так как планировались *людьми под конкретные цели и в определенных условиях*), доказывающих отсутствие весомых преимуществ и одновременно небезопасность крахмалов, выглядит все менее убедительной. По-видимому, если когда-нибудь в будущем анестезиология и повернется лицом к коллоидам, то это случится не ранее, чем появится качественно новая модель транскапиллярного обмена жидкости, да и растворы эти вряд ли будут созданы на основе крахмалов.

Желатины

Желатины – синтетические коллоиды с молекулярной массой ~ 35 КДа и коротким периодом полувыведения (около 2–3 ч). Несмотря на то что препарат присутствует на рынке достаточно давно, нет результатов серьезных РКИ об эффективности и безопасности данного класса соединений. Обсервационные исследования и метаанализы, сравнивающие желатин с кристаллоидами, как правило, не находят различий по летальности, частоте развития осложнений со стороны почек и частоте возникновения массивных кровотечений.

Мнения исследователей противоречивы. Так, С. Martin et al. [34] не видят причин, почему стоило бы отказаться от использования желатинов в составе периоперационной инфузионной терапии, тогда как А. Messina et al. [37] считают, что использование обсуждаемого препарата несет все те же риски, что и ГЭК. Остается надеяться, что проводимое в настоящее время крупное международное исследование GENIUS (NCT02715466) позволит найти ответы, по крайней мере, на некоторые вопросы.

Декстраны

Ни европейские [26], ни последние российские рекомендации не содержат запрет на использование декстранов. Однако крайне беспокоит то обстоятельство, что с конца 90-х годов прошлого века декстранам не только было посвящено считанное количество работ, но и их редко включали в группу сравнения. Учитывая отсутствие РКИ за последние 20 лет, трудно высказать хоть сколько-нибудь обоснованное мнение по данной проблеме.

Альбумин

Альбумин – единственный на сегодняшний день натуральный коллоид, используемый для проведе-

ния инфузионной терапии. Кохрановский метаанализ 2013 г. не обнаружил у альбумина отрицательных побочных эффектов [44]. Проблема, однако, состоит в том, что и положительных эффектов в сравнении со стандартной инфузионной терапией кристаллоидами у альбумина не обнаружено [20, 28, 43, 57]. Таким образом, преимущества альбумина на сегодняшний день неочевидны, а высокая стоимость вряд ли позволит рутинно использовать этот препарат в составе периоперационной инфузионной терапии.

Кристаллоиды

В отличие от коллоидных растворов, кристаллоиды расцениваются как препараты первой линии при проведении периоперационной инфузионной терапии. Более того, использование коллоидов допускается только в том случае, если не удастся стабилизировать состояние пациента внутривенной инфузией на основе кристаллоидных растворов [35]. Принято выделять «сбалансированные растворы кристаллоидов», под которыми понимают солевые растворы, содержащие ионы Na, K, Mg в концентрациях, соответствующих их содержанию в плазме крови, с добавлением анионов, отличных от хлорида. Из последних (анионов) наименее пригодными считаются растворы, содержащие лактат. Однако причина подобного отношения – не сомнения в безопасности или низкой эффективности подобных растворов, а стремление сохранить возможность определять уровень лактата для контроля органной перфузии [35].

Предлагается использовать сбалансированные растворы кристаллоидов и отказаться от несбалансированных, в первую очередь от т. н. физиологического раствора. Причина – высокое содержание хлоридов, которые вызывают гиперхлоремический ацидоз, представляющий крайне опасное состояние в плане развития почечной недостаточности [46, 58, 59].

Следующей, не менее интересной проблемой представляется лечение **периоперационной сердечной недостаточности**. И здесь трудно переоценить результаты последних исследований применения **левосимендана (ЛС) в кардиохирургии**.

ЛС вряд ли можно назвать совершенно новым препаратом, первые попытки использовать его у кардиохирургических больных относятся к концу 1990-х гг. [27]. Однако особенно интенсивно исследования ЛС в кардиохирургии проводились в 2010-х гг.

Появление в 2015 г. Европейского консенсуса экспертов по ЛС стало этапным событием в изучении эффективности и безопасности использования препарата в пре- и периоперационном периоде [52]. Авторы данного труда констатировали наличие у ЛС тройного механизма действия, включая кардиопротекцию [17], preconditionирование [32] и антиишемические эффекты [33]. Также в эксперименте было показано, что ЛС вызывает положительный инотропный эффект без увеличения потребления

кислорода миокардом [18]. Подводя итог раннему периоду исследования ЛС в клинике, консенсус предположил, что «применение левосимендана при декомпенсированной сердечной недостаточности может быть хорошим решением этой тяжелой проблемы в кардиохирургии» [52].

К сожалению, последующие события заставили усомниться в столь радужных оценках. В 2017 г. практически одновременно публикуются результаты трех РКИ, посвященных исследованию эффективности ЛС у кардиохирургических пациентов при лечении синдрома низкого сердечного выброса (LCOS).

Так, в исследовании LEVO-CTS рекрутировано 882 пациента с низкой (35% и менее) фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛЖ). В случайном порядке пациенты попадали в группу плацебо или получали инфузию ЛС перед операцией для профилактики LCOS [36]. В исследовании СНЕЕТАН 506 пациентов с установленным интра- или послеоперационным LCOS и получавших высокие дозы инотропных препаратов или (и) внутриаортальную баллонную контрпульсацию были рандомизированы на 2 группы: получавшие инфузию ЛС или плацебо [31]. И, наконец, в исследовании LICORN 336 пациентов с аортокоронарным шунтированием (АКШ) и ФИЛЖ $\leq 40\%$ получали инфузию ЛС или плацебо с началом индукции анестезии [12].

С сожалением приходится констатировать, что ни в одном из исследований не продемонстрировано влияния ЛС на периоперационную и 30-дневную летальность или композитный исход (заявленные первичные конечные точки). С другой стороны, не обнаружено и отрицательных побочных эффектов препарата, что позволило считать ЛС, по крайней мере, безопасным медикаментом.

Положительными результатами в исследовании LEVO-CTS стали меньшее количество событий LCOS в основной группе (78 против 108; $p = 0,007$), меньшая потребность в инотропной поддержке (235 против 264; $p = 0,02$) и более высокий сердечный выброс ($2,9 \pm 0,6$ против $2,7 \pm 0,7$ л/(мин · м²); $p < 0,001$). В исследовании LICORN отмечена возможность более раннего прекращения инотропной поддержки в группе с ЛС: $3,2 \pm 3,6$ против $4,1 \pm 4,3$ дня ($p = 0,021$). Однако в отсутствие влияния на летальность значение этих находок не позволяет рекомендовать широкое использование ЛС в кардиохирургии.

Post hoc-анализ LEVO-CTS обнаружил снижение летальности в группе ЛС в подгруппе больных с изолированным АКШ: 6/284 (2,1%) против 22/279 (7,9%), ОШ 0,259, 95%-ный ДИ 0,105–0,640 ($p = 0,0016$). А вот это уже серьезно. И хотя анализ в подгруппах уступает по своему значению результатам основного исследования, в целом эти данные могут послужить основанием для проведения нового исследования у больных с ишемической формой сердечной недостаточности.

Некоторый оптимизм придают и результаты post hoc-анализа СНЕЕТАН [60]. Субгруппово-

му анализу подвергнуто 90 пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией (менее $60 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$) после операции протезирования митрального клапана. 46 пациентов получили ЛС; 44 – включено в группу плацебо. В послеоперационном периоде ОПП выявлено у 14 (30%) пациентов основной и у 23 (52%) пациентов контрольной группы (абсолютная разница – 21,8%; 95%-ный доверительный интервал 41,7–1,97; $p = 0,035$). Полученный результат позволил сделать заключение, что при митральном протезировании у пациентов с низкой ФИЛЖ ЛС может уменьшить частоту развития острой почечной недостаточности.

Заключая данный раздел обзора, можно сказать, что появление трех (LEVO-CTS; SHEETAN и LICORN) независимых РКИ, посвященных изучению эффективности применения ЛС в кардиохирургии, приостановило процесс неоправданного умножения показаний к периоперационному применению ЛС при лечении синдрома низкого сердечного выброса. Это не означает, однако, что следует отказаться от использования ЛС в анестезиологии и интенсивной терапии. Нельзя исключить, что ЛС найдет свое место в лечении ишемической сердечной недостаточности и в терапии кардиоренального синдрома. Заслуживает внимания и целесообразность использования препарата при подготовке к операции пациентов с LCOS и в некардиальной хирургии [6]. Необходимы новые исследования, которые, хочется верить, подтвердят высказанные предположения, а, возможно, и обозначат новые показания к применению этого, несомненно, интересного препарата.

Видимо, подходит к концу и достаточно длительная эпопея исследования **анестетического прекондиционирования**. Начало работам в данном направлении положило экспериментальное исследование С. Е. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer (1986) [39], в котором показано, что предварительные короткие эпизоды ишемии способствуют ограничению зоны инфаркта миокарда в зоне кровоснабжения окклюзируемой (после предварительной тренировки) коронарной артерии. Феномен получил название «ишемическое прекондиционирование». Когда в 1997 г. подобный же эффект был получен от предварительной экспозиции галогенсодержащих анестетиков, данное явление получило название «анестетическое прекондиционирование» (АП) [11].

Исследование клинической эффективности обнаруженного феномена продолжалось не менее 15–20 лет, и многие отечественные и зарубежные ученые отдали дань этой проблеме [5, 8, 16, 19, 54].

Длительное время существовал примерный паритет: количество работ, подтверждавших клиническую эффективность АП, уравновешивалось не меньшим количеством исследований, в которых преимуществ ингаляционной анестезии не обнаружено [1]. Причем существование самого феномена АП сомнению не подвергалось и не подвергается. Обсуждается лишь возможность воспроизведения

результатов эксперимента в клинике [5]. К середине 2010-х гг. возникла интересная ситуация: в клинических рекомендациях ESA/ESC утверждалось, что «преимущества ингаляционной анестезии не доказаны, поэтому и тотальная внутривенная анестезия, и ингаляционная индукция, и поддержание анестезии в равной степени могут быть использованы для анестезиологического обеспечения в некардиальной хирургии» [29]. Одновременно в других рекомендациях утверждалось, что «использование ингаляционной анестезии позволяет снизить летальность, по крайней мере, при операциях АКШ [30].

Причина подобных отличий, скорее всего, не связана с BIAS (предвзятостью), а определяется готовностью анестезиологов соблюдать некоторые дополнительные условия. АП – процесс весьма чувствительный к ингибирующему эффекту пропофола, бета-блокаторов, некоторых антидиабетических препаратов и т. д. [4, 14]. Кроме того, выраженность эффекта прямо пропорциональна дозе анестетика [4] и может существенно возрастать, если анестезиолог готов работать в диапазоне 2 МАК. Таким образом, ожидать клинической эффективности АП можно только в том случае, если анестезиолог готов отказаться от периоперационного использования ряда весьма эффективных и *удобных* препаратов и использовать концентрации анестетика, весьма близкие к порогу безопасности. Оценка соотношения риск/польза приводит к неутешительному выводу: АП не стало тем инструментом, который позволил бы нам существенно повысить периоперационную безопасность пациента [15].

Означает ли это, что мы должны отказаться от ингаляционной анестезии? Вовсе нет. Профиль безопасности, надежность и удобство в работе гарантируют сево- и десфлурану долгую и «счастливую» жизнь, тем более что «на подходе» не видно конкурентов современным средствам для анестезии. Кроме того, предстоит проверить последние данные о защитном действии галогенсодержащих анестетиков при эндотелиальной дисфункции и SIRS в целом. В случае если экспериментальные данные найдут подтверждение в клинике, это откроет широкие перспективы для использования в том числе и ингаляционной седации в ПИТ. Но это уже совсем другая история.

Последнее (по порядку изложения, но никак не по значению), о чем мне хотелось бы написать в рамках этого обзора – это **современное состояние доказательной медицины**.

Прошло всего около 20 лет с той поры, как группа по «медицине, основанной на доказательствах» предложила новую концепцию для практического применения и преподавания. Суть предложенной концепции состоит в том, что принятие конкретных решений в отношении лечения больного должно базироваться на четких доказательствах эффективности и безопасности существующих методов, полученных в ходе клинических исследований. Важное преимущество доказательной медицины состоит в

том, что этот принцип позволяет найти оптимальные методы для лечения большинства пациентов. Серьезное ограничение заключается в том, что это лечение может оказаться неоптимальным или даже вредным для данного конкретного больного. Это широко известный парадокс доказательной медицины служит источником непрекращающейся критики метода. Беда в том, что «критики» не в состоянии предложить что-либо взамен. Возможно, в перспективе персонализированная медицина придет на смену медицине доказательной, но это вряд ли произойдет завтра, так как пока наука только нащупывает подходы к истинно персонализированной терапии. Тезис «каждому больному свое лечение», в принципе правильный, не должен оправдывать волюнтаризм слабо образованного специалиста. Эра принятия решений на основе интуиции или исключительно собственного опыта, к счастью, канула в лету.

Логичным следствием концепции доказательной медицины стало создание теперь уже многочисленных клинических рекомендаций (guidelines), основанных на критическом анализе существующих исследований в данной области. Институт Медицины США (The American Institute of Medicine) назвал пять основных задач клинических рекомендаций [21]:

- 1) помощь практикующим специалистам и пациентам (NB!) в процессе принятия решений;
- 2) помощь в процессе обучения;
- 3) оценка и обеспечение качества медицинской помощи;
- 4) распределение ресурсов здравоохранения;
- 5) снижение риска юридической ответственности за халатность или ненадлежащее оказание помощи.

Однако некоторое время спустя процесс создания новых клинических рекомендаций достиг неконтролируемых размеров. Например, the Guidelines International Network (www.g-i-n.net/about-g-i-n), которая была создана в 2012 г., в настоящее время содержит более 6 400 guidelines по различным разделам медицины. The US National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) и US Trip Medical Database (www.tripdatabase.com) насчитывают около 1 500 и 3 000 медицинских guidelines соответственно. Помимо этих основных игроков и ведущих научных организаций, появляется все больше самостоятельных научных групп, предлагающих собственные guidelines, нередко содержащие конфликтные рекомендации. Это может внести сумятицу в умы практикующих анестезиологов и порождает сомнения в эффективности и полезности клинических рекомендаций как таковых [48, 50].

Для решения возникшей проблемы Европейское общество анестезиологов предложило ряд основополагающих принципов, которые необходимо соблюдать в процессе создания новых guidelines [9]. Неплохо было бы, чтобы им следовали и создатели отечественных клинических рекомендаций. Итак:

1) полная прозрачность принятия решений и финансирования;

2) обязательное декларирование конфликта интересов. Большинство членов экспертного сообщества и обязательно председатели и заместители председателей комитетов не должны иметь «конфликта интересов»;

3) помимо признанных экспертов в обсуждаемой области, в состав рабочей группы необходимо включать специалистов в области доказательной медицины (для проверки правильности методического подхода к оценке доказательств); статистиков, практикующих врачей и приглашать (при наличии) представителей конфликтующих сторон и заинтересованного населения;

4) необходимо проводить систематический синтез имеющихся доказательств в соответствии с имеющимися стандартами, такими как Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [38] и рекомендациями Cochrane Collaboration [23]; при создании рекомендаций использовать систему оценок и методологию GRADE (www.gradeworkinggroup.org);

5) использовать легкие для чтения блок-схемы и другие средства, которые могут способствовать распространению информации;

6) публиковать (и заказывать, стимулировать появление) внешние отзывы на рекомендации и

7) регулярно проводить обновление рекомендаций с использованием новых данных.

Хотелось бы обсудить еще некоторые проблемы, которые беспокоят международное сообщество и, как представляется, не должны обойти стороной и наше отечество. И здесь прежде всего следует указать на большое количество методически не выверенных, недостаточно просчитанных (недостаточно «мощных» для доказательства исследуемой гипотезы), содержащих BIAS работ, которые «замусоривают» специальные журналы. Сама постановка задач в некоторых работах содержит BIAS. Так, автор, поставивший своей целью «доказать эффективность какой-то методики», самой формулировкой цели подтверждает наличие предвзятого подхода, так как следует не «доказывать», а «изучать эффективность...». Кочующая из диссертации в диссертацию *цель* «улучшить результаты лечения...» не предполагает возможности получения отрицательного результата. Возникает закономерный вопрос: «Зачем же исследовать то, что уже известно?» Авторы «обречены» на получение положительного результата, а следовательно, здесь нет никакой науки.

Как правило, и главные редакторы, и многоопытная редколлегия прекрасно понимают научную и практическую «ценность» такого рода статей, но продолжают публиковать их из опасений остаться с «пустым портфелем» либо обидеть «неопытных» коллег, или, обратная ситуация, – опытных коллег, прикрывающих своим «громким» именем беспомощное исследование. Я сам прекрасно понимаю эти резоны и не вижу простого и быстрого выхода

из сложившейся ситуации. Наверное, ключевую роль здесь могла бы сыграть ФАР или иная (иные) общественная организация методами обучения и пропаганды современной научной методологии исследований.

Теперь о методически грамотных исследованиях. Последнее время мы, возможно, излишне увлеклись методами статистического анализа, применяем все более изощренные математические методы и абсолютизируем значение статистической значимости (p) [9]. Не исключено, что истинным критерием значимости полученных результатов могла бы стать (и должна была бы быть) их воспроизводимость. К сожалению, не более половины научных результатов, полученных даже в рамках академических исследований, может быть воспроизведена при переходе к производству [42]. Отсюда отчасти происходит запуск в производство медицинских препаратов сомнительной эффективности и безопасности.

И, наконец, несколько слов о т. н. заказных обзорах, тенденциозно представляющих достижения современной медицины в угоду продукции какой-либо фармацевтической компании. Это реальная беда современной анестезиологии. Тенденциозные оригинальные статьи позволяют делать на их основе и тенденциозные обзоры. Если автор обзорной статьи, сравнивая конкурирующие мнения, «забывает» указать, что за одной стороной – мультицентровое РКИ, а за другой – недобросовестное «пилотное» исследование, то у читателя может возникнуть впечатление, что и в самом деле обсуждаемая проблема недостаточно изучена, или сравниваемые лекарственные препараты эквивалентны, или, более того, имеется преимущество у

того препарата, за «спиной» которого нет ничего, кроме сомнительных публикаций. Выстраивается крайне неустойчивая пирамида: в основе ее недобросовестные (или добросовестные, но содержащие BIAS) исследования, в центре – тенденциозный или неквалифицированный аналитический обзор, а на вершине (увы и ах!) клиническая рекомендация, дающая «дорогу в жизнь» сомнительному препарату или методике [9].

И совсем уже последнее. Один автор, будь он хоть семи пядей во лбу, не в состоянии опубликовать 3 и более качественные статьи в год. Ограниченные научные коллективы могут заканчивать 2–3 исследования в год только в том случае, если они (исследования) нерепрезентативны. Результаты таких исследований солидные журналы не публикуют.

Серьезное клиническое исследование (будь оно одно- или мультицентровое) продолжается не год и не два. Оно предполагает серьезное финансирование и хорошую материально-техническую базу (специальная аппаратура, хорошие медикаменты). Требовать результаты ежемесячно, ежеквартально, ежегодно – значит толкать людей на выполнение никому не нужных, методически неграмотных работ. Может быть поэтому принято оценивать научную состоятельность сотрудника не по абсолютному количеству статей, а по рейтингам журналов, в которых они публикуются, и по количеству статей, в которых цитируются его результаты. В итоге публикация в журнале с низким рейтингом не повышает, а снижает позицию, которую занимает исследователь в научном сообществе. Я только «за» серьезные клинические исследования, но они не появляются «по требованию начальства» и «из ниоткуда».

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лихванцев В. В. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии. – М.: МИА, 2013. – 320 с.
2. Лихванцев В. В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 66–74.
3. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Борисов К. Ю. и др. Общие анестетики: определение и механизм действия // Медицинский алфавит: неотложная медицина – 2013. – № 3. – С. 18–24.
4. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Шмельёва Е. А. и др. Анестетическое пре кондиционирование: почему данные, полученные в эксперименте, не всегда подтверждаются в клинике? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 9–14.
5. Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенчиков О. А. и др. Ишемическое и фармакологическое пре кондиционирование // Общая реаниматология. – 2012. – Т. VIII, № 1. – С. 61–66.
6. Лихванцев В. В., Ломиворотов В. В., Марченко Д. Н. и др. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 11, № 3 – С. 61–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3>.
7. Лихванцев В. В. Анестезия, анальгезия, ноцицепция – как совместить теорию и практику? Комментарий к статье А. Е. Карелова, К. М. Лебе-

REFERENCES

1. Likhvantsev V.V. *Ingalyatsionnaya induksiya i podderzhanie anestezi*. [Inhalation induction and anesthesia support]. Moscow, MIA Publ., 2013, 320 p.
2. Likhvantsev V.V. Infusion therapy in the peri-operative period. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 66–74. (In Russ.)
3. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu. et al. General anesthetics: definitions and mechanism of action. *Meditsinskiy Alfavit: Neotlozhnaya Meditsina*, 2013, no. 3, pp. 18–24. (In Russ.)
4. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shmelyova E.A. et al. Anesthetic pre-conditioning: why the data received in the experiment are not always confirmed in the clinic. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2013, vol. 10, no. 4, pp. 9–14. (In Russ.)
5. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A. et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obschaya Reanimatologiya*, 2012, vol. VIII, no. 1, pp. 61–66. (In Russ.)
6. Likhvantsev V.V., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. et al. Pre-operative prevention of cardiac failure in non-cardiac surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. 61–69. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3>.
7. Likhvantsev V.V. Anesthesia, analgesia, nociception – how can one combine theory and practice? Comments on the article by A.E. Karelov, K.M. Lebedinskiy,

- динского, В. И. Буравцова «Анестетик, анальгетик, гипнотик – важны ли термины?» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 11–15.
8. Шевченко Ю. Л., Гороховатский Ю. И., Азизова О. А. и др. Севофлуран в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 58–65.
9. Afshari A., De Hert S. Pitfalls of clinical practice guidelines in the era of broken science // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35. – P. 903–906.
10. Brunkhorst F. M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 125–139.
11. Cason B. A., Gamperl A. K., Slocum R. E. et al. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits // *Anesthesiology*. – 1997. – Vol. 87. – P. 1182–1190.
12. Cholley B., Caruba T., Grosjean S. et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318. – P. 548–556.
13. de Backer D., Donadello K., Taccone F. S. et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy // *Ann. Intens. Care*. – 2011. – Vol. 1. – P. 27.
14. de Hert S. Cardioprotection by volatile anesthetics: What about noncardiac surgery? // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2011. – Vol. 25. – P. 899–901.
15. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? // *J. Cardioth. Vascular Anesthesia*. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 1135–1136.
16. de Hert S. G., Turani F., Mathur S. et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1584–1593.
17. du Toit E. F., Genis A., Opie L. H. et al. A role for the RISK pathway and KATP channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea-pig heart // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 154. – P. 41–50.
18. Eriksson O., Pollesello P., Haikala H. Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 316–321.
19. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.T. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning // *Pharmacol. Rev.* – 2007. – Vol. 59. – P. 418–458.
20. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2247–2256.
21. Graham R., Mancher M., Miller Wolman D. et al. Clinical practice guidelines we can trust, Institute of Medicine Committee on standards for developing trustworthy clinical practice guidelines. Washington, DC, USA: National Academies Press. 2011.
22. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study // *Crit. Care*. – 2012. – Vol. 16. – P. 464.
23. Higgins J. P. T., Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011; [Updated March 2011]. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
24. <https://en.oxforddictionaries.com/definition/anaesthesiology>.
25. <https://www.britannica.com/science/anesthesiology>.
26. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation [Internet] (Accessed 25 November 2018). Available from: <https://www.ema.europa.eu/news/hydroxyethyl-starchsolutions-infusion-to-be-suspended-cmdh-endorses-prac-recommendation>.
27. Jamali I. N., Kersten J. R., Pagel P. S. et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 85. – P. 23–29.
28. Jiang L., Jiang S., Zhang M. et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e114666.
29. Kristensen S. D., Knuuti J., Saraste A. et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 31, № 10. – P. 517–573.
- V.I. Buravtsov Anesthetic, analgesic, hypnotic – are the terms important? *Vestnik Anestezologii i Reanimatologii*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 11–15. (In Russ.)
8. Shevchenko Yu.L., Gorokhovatskiy Yu.I., Azizova O.A. et al. Sevoflurane in cardiac surgery. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2009, vol. 2, no. 2, pp. 58–65. (In Russ.)
9. Afshari A., De Hert S. Pitfalls of clinical practice guidelines in the era of broken science. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2018, vol. 35, pp. 903–906.
10. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 358, pp. 125–139.
11. Cason B.A., Gamperl A.K., Slocum R.E. et al. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*, 1997, vol. 87, pp. 1182–1190.
12. Cholley B., Caruba T., Grosjean S. et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017, vol. 318, pp. 548–556.
13. de Backer D., Donadello K., Taccone F.S. et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann. Intens. Care*, 2011, vol. 1, pp. 27.
14. de Hert S. Cardioprotection by volatile anesthetics: What about noncardiac surgery? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2011, vol. 25, pp. 899–901.
15. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? *J. Cardioth. Vascular Anesthesia*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1135–1136.
16. de Hert S.G., Turani F., Mathur S. et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.*, 2005, vol. 100, pp. 1584–1593.
17. du Toit E.F., Genis A., Opie L.H. et al. A role for the RISK pathway and KATP channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea-pig heart. *Br. J. Pharmacol.*, 2014, vol. 154, pp. 41–50.
18. Eriksson O., Pollesello P., Haikala H. Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2004, vol. 44, pp. 316–321.
19. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.T. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol. Rev.*, 2007, vol. 59, pp. 418–458.
20. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, pp. 2247–2256.
21. Graham R., Mancher M., Miller Wolman D. et al. Clinical practice guidelines we can trust, Institute of Medicine Committee on standards for developing trustworthy clinical practice guidelines. Washington, DC, USA, *National Academies Press*, 2011.
22. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, pp. 464.
23. Higgins J.P.T., Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011; [Updated March 2011]. Available: <http://handbook.cochrane.org>.
24. <https://en.oxforddictionaries.com/definition/anaesthesiology>.
25. <https://www.britannica.com/science/anesthesiology>.
26. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation [Internet] (Accessed 25 November 2018). Available: <https://www.ema.europa.eu/news/hydroxyethyl-starchsolutions-infusion-to-be-suspended-cmdh-endorses-prac-recommendation>.
27. Jamali I.N., Kersten J.R., Pagel P.S. et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 85, pp. 23–29.
28. Jiang L., Jiang S., Zhang M. et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, pp. e114666.
29. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2014, vol. 31, no. 10, pp. 517–573.

30. Landoni G., Augoustides J. G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference // *Acta Anaesth. Scand.* – 2011. – Vol. 55. – P. 259–266.
31. Landoni G., Lomivorotov V. V., Alvaro G. et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2021–2031.
32. Lepran I., Pollesello P., Vajda S. et al. Preconditioning effects of evosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 148–152.
33. Levijoki J., Pollesello P., Kaheinen P. et al. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 419. – P. 243–248.
34. Martin C., Cortegiani A., Gregoretti C. Choice of fluids in critically ill patients // *BMC Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 18. – P. 200.
35. Marx G., Schindler A. W., Mosch C. et al. Intravascular volume therapy in adults // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33. – P. 1–34.
36. Mehta R. H., Leimberger J. D., van Diepen S. et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2032–2042.
37. Messina A., Greco M., Cecconi M. Fluids in shock. Fluid management during shock from physiology to bedside // *ICU management and practice*. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 233–240.
38. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. b2535.
39. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1124–1136.
40. Myburgh J. A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1901–1911.
41. Myburgh J. A., Mythen M. G. Resuscitation Fluids // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1243–1251.
42. Niven D. J., McCormick T. J., Straus S. E. et al. Reproducibility of clinical research in critical care: a scoping review // *BMC Med.* – 2018. – Vol. 16, № 26. – P. 124–132.
43. Patel A., Laffan M. A., Waheed U. et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. g4561.
44. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 16, № 3. – CD000567.
45. Perner A., Haase N., Guttormsen A. B. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 124–134.
46. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C. et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 90. – P. 1265–1270.
47. Schindler A. W., Marx G. Evidence-based fluid management in the ICU // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 158–165.
48. Shaneyfelt T. M., Centor R. M. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301. – P. 868–869.
49. Shin C. H., Long D. R., McLean D. et al. Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes: a hospital registry study // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267. – P. 1084–1092.
50. Sniderman A. D., Furberg C. D. Why guideline-making requires reform // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301. – P. 429–431.
51. Thacker J. K. M., Mountford W. K., Ernst F. R. et al. Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 263. – P. 502–510.
52. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion // *Int. J. Cardiology*. – 2015. – Vol. 184. – P. 323–336.
53. Von Heymann C., Sander M., Spies C. D. Protocols, physiology, and trials of hydroxyethyl starch // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1265–1267.
54. Weber N. C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on the myocardium – new insights into protection // *Europ. J. Anest.* – 2005. – Vol. 22, № 9. – P. 647–657.
30. Landoni G., Augoustides J. G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesth. Scand.*, 2011, vol. 55, pp. 259–266.
31. Landoni G., Lomivorotov V. V., Alvaro G. et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. 2021–2031.
32. Lepran I., Pollesello P., Vajda S. et al. Preconditioning effects of evosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2006, vol. 48, pp. 148–152.
33. Levijoki J., Pollesello P., Kaheinen P. et al. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 419, pp. 243–248.
34. Martin C., Cortegiani A., Gregoretti C. Choice of fluids in critically ill patients. *BMC Anesthesiology*, 2018, vol. 18, pp. 200.
35. Marx G., Schindler A. W., Mosch C. et al. Intravascular volume therapy in adults. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2016, vol. 33, pp. 1–34.
36. Mehta R. H., Leimberger J. D., van Diepen S. et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. 2032–2042.
37. Messina A., Greco M., Cecconi M. Fluids in shock. Fluid management during shock from physiology to bedside. *ICU Management and Practice*, 2018, vol. 18, no. 3, pp. 233–240.
38. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 2009, vol. 339, pp. b2535.
39. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, vol. 74, pp. 1124–1136.
40. Myburgh J. A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, pp. 1901–1911.
41. Myburgh J. A., Mythen M. G. Resuscitation Fluids. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, pp. 1243–1251.
42. Niven D. J., McCormick T. J., Straus S. E. et al. Reproducibility of clinical research in critical care: a scoping review. *BMC Med.*, 2018, vol. 16, no. 26, pp. 124–132.
43. Patel A., Laffan M. A., Waheed U. et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*, 2014, vol. 349, pp. g4561.
44. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2011, vol. 16, no. 3, CD000567.
45. Perner A., Haase N., Guttormsen A. B. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, pp. 124–134.
46. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C. et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1999, vol. 90, pp. 1265–1270.
47. Schindler A. W., Marx G. Evidence-based fluid management in the ICU. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2016, vol. 29, pp. 158–165.
48. Shaneyfelt T. M., Centor R. M. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA*, 2009, vol. 301, pp. 868–869.
49. Shin C. H., Long D. R., McLean D. et al. Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes: a hospital registry study. *Ann. Surg.*, 2018, vol. 267, pp. 1084–1092.
50. Sniderman A. D., Furberg C. D. Why guideline-making requires reform. *JAMA*, 2009, vol. 301, pp. 429–431.
51. Thacker J. K. M., Mountford W. K., Ernst F. R. et al. Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations. *Ann. Surg.*, 2016, vol. 263, pp. 502–510.
52. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int. J. Cardiology*, 2015, vol. 184, pp. 323–336.
53. Von Heymann C., Sander M., Spies C. D. Protocols, physiology, and trials of hydroxyethyl starch. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, pp. 1265–1267.
54. Weber N. C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on the myocardium – new insights into protection. *Europ. J. Anest.*, 2005, vol. 22, no. 9, pp. 647–657.

55. Wiedermann C.J., Eisendle K. Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European medicines agency // *J. Pharm. Policy Pract.* – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. 64–68.
56. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy // *Brit. J. Anaesthesia*. – 2012. – Vol. 108, № 3. – P. 384–394.
57. Xu J.-Y., Chen Q.-H., Xie J.-F. et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Crit. Care*. – 2014. – Vol. 18. – P. 702–712.
58. Yunos N., Bellomo R., Glassford N. Chlorideliberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis // *Int. Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 257–264.
59. Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C. et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308. – P. 1566–1572.
60. Zangrillo A., Alvaro G., Belletti A. et al. Effect of Levosimendan on renal outcome in cardiac surgery patients with chronic kidney disease and perioperative cardiovascular dysfunction: a substudy of a multicenter randomized trial // *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia*. – 2018. – Vol. 32. – P. 2152–2159.
55. Wiedermann C.J., Eisendle K. Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European medicines agency. *J. Pharm. Policy Pract.*, 2017, vol. 10, no. 12, pp. 64–68.
56. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Brit. J. Anaesthesia*, 2012, vol. 108, no. 3, pp. 384–394.
57. Xu J.Y., Chen Q.H., Xie J.F. et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 702–712.
58. Yunos N., Bellomo R., Glassford N. Chlorideliberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Int. Care Med.*, 2015, vol. 41, pp. 257–264.
59. Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C. et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 2012, vol. 308, pp. 1566–1572.
60. Zangrillo A., Alvaro G., Belletti A. et al. Effect of Levosimendan on Renal Outcome in Cardiac Surgery Patients With Chronic Kidney Disease and Perioperative Cardiovascular Dysfunction: A Substudy of a Multicenter Randomized Trial. *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia*, 2018, vol. 32, pp. 2152–2159.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского»,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
Первого Московского государственного медицинского
университета им. И. М. Сеченова.
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел./факс: 8 (495) 681–52–92, 8 (495) 681–94–58.
E-mail: lik0704@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Valery V. Likhvantsev

M.D., Professor, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department,
Moscow Regional Research and Clinical Institute,
Professor Anesthesiology and Intensive Care Department
Sechenov First Moscow State Medical University
61/2 Shepkina st.,
Moscow, Russia, 129110.
Phones: +7 (495) 681–52–92, +7 (495) 681–94–58.
E-mail: lik0704@gmail.com



ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

А. У. ЛЕКМАНОВ

ФГБОУ «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

Рассматриваются достижения педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии в последние годы. Автор акцентирует внимание на гуманизации медицины критических состояний у детей, влиянии анестезии на развивающийся мозг, обеспечении терапии боли у детей, а также освещает проблемы в области респираторной поддержки, диагностики и интенсивной терапии сепсиса детей и новорожденных, нутритивной поддержки у детей в критических состояниях.

Ключевые слова: дети, анестезиология и реаниматология, интенсивная терапия

Для цитирования: Лекманов А. У. Достижения и проблемы педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 34-43. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-34-43

ACHIEVEMENTS AND CONSTRAINTS OF PEDIATRIC ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

A. U. LEKMANOV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article describes the achievements of pediatric anesthesiology and intensive care in recent years. The author focuses on the humanization of critical medicine in children, effects of anesthesia on the developing brain, pain management in children, and also examines problems of respiratory support, diagnosis and intensive therapy of sepsis in children and newborns, nutritional support in critically ill children.

Key words: children, anesthesiology and critical care, intensive care

For citations: Lekmanov A.U. Achievements and constraints of pediatric anesthesiology and intensive care. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 34-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-34-43

Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия в силу понятных причин всегда следуют за достижениями, полученными у взрослых пациентов. В значительной мере из-за нехватки доказательных исследований существующие проблемы нашей специальности в группе детской популяции очевидны [38]. Рассмотрим прогресс, достигнутый в педиатрии в течение последних лет.

Одним из важнейших направлений современной медицины критических состояний является ее гуманизация, которой посвящена редакционная статья в журнале «Critical Care» [80]. В ней, в частности, указывается на важнейшее значение политики ограниченного посещения пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что, несомненно, способствует дегуманизации по отношению к больным. Несомненно, что создание условий для наибольшего комфорта, в частности, детей, находящихся в педиатрических ОРИТ (пОРИТ) и в операционных, является не менее важным фактором для успеха терапии [61].

Надо отметить, что в этом отношении существенные сдвиги отмечены в нашей стране. Так, в Российской детской клинической больнице (заведующий отделением В. С. Кочкин) с 2016 г. успешно функционируют палата премедикации и палата пробуждения. Обе они оформлены в виде игровых комнат. Туда допускаются родители вместе с детьми, причем дети младшего возраста могут за рулем маленьких электрокаров отправляться из палаты премедикации непосредственно в операционную. Кроме того, отечественными специалистами под эгидой «Ассоциации детских анестезиологов-реаниматологов

России» (АДАР) выпущены и успешно реализуются методические и клинические рекомендации о совместном пребывании ребенка с родителями в пОРИТ и методологии «Открытая реанимация» [1].

Хотя частота летальных исходов в связи с анестезией у детей остается на очень низком уровне, в педиатрической анестезиологии до настоящего времени остается высокой частота случаев серьезных осложнений в периоперационном периоде. В наблюдательном исследовании APRICOT, результаты которого опубликованы в феврале этого года [35], в 261 европейской больнице встречаемость таких инцидентов составила 5,2%, среди них самые частые – возникновение бронхоспазма (0,9%), стридора (1,1%) и сердечно-сосудистой нестабильности (0,9%). Авторы отметили большую вариабельность их возникновения, в связи с чем пришли к выводу о необходимости совершенствования специальной подготовки анестезиологов и навыков ведения ими анестезии у детей. Также они пришли к заключению, что дети в возрасте до 3 лет и пациенты III и IV классов риска по ASA не должны подвергаться анестезии без непосредственного участия специалиста по детской анестезии. Отечественная практика показывает, что эта проблема очень важна и для нашей страны, особенно на уровне ЦРБ, и требует своего организационного решения.

Влияние анестезии на развивающийся мозг. В последние годы эта проблема стала одной из центральных в зарубежной литературе; только за прошлый год опубликованы результаты нескольких больших исследований [18, 22, 78]. Ранее в экспериментальных работах показано, что воздей-

стве большинства анестетиков, используемых в клинике, в обычных дозах изменяет у молодых животных структуру мозга и влияет на когнитивные функции и поведение животных в более позднем возрасте [14]. Ряд исследований свидетельствует о том, что развивающийся мозг подвержен травмам в связи с анестезией при болезненных вмешательствах [49]. В одном большом исследовании [66] при изучении нейрокогнитивных эффектов воздействия общей анестезии и хирургического вмешательства на детей сравнили между собой пациентов, подвергшихся общей анестезии в возрасте до 4 лет, с детьми, у которых анестезия вообще никогда не проводилась. Авторы выявили, что дети, подвергшиеся общей анестезии до 4 лет, хуже развивались при поступлении в школу и отставали в успеваемости. В связи с этим Администрация США по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) выпустила предупреждение [73] об ограничении использования общих анестезирующих препаратов у детей до 3 лет, отмечая, что повторная или длительная анестезия (более 3 ч) либо седация могут влиять на развитие мозга у ребенка, хотя маловероятно, что однократная или короткая анестезия либо седация оказывают отрицательное влияние на нервно-психическое развитие.

Вместе с тем в целом ряде исследований [23, 32, 57] не выявлено отличий в неврологических и когнитивных исходах у детей при консервативном и хирургическом лечении в ближайшем и в отдаленном периоде. Результаты замечательного исследования из Канады опубликованы в ноябре 2018 г. [56]. В этом ретроспективном когортном исследовании участвовали пары братьев и сестер в возрасте от 5 до 6 лет. Было идентифицировано 10 897 пар братьев и сестер, и не выявлено, что дети, перенесшие хирургические процедуры, требующие общей анестезии, до поступления в начальную школу имели повышенный риск неблагоприятных исходов развития, по сравнению с их биологическими братьями и сестрами, которым не проводилась операция. Эти данные подтвердили, что воздействие анестезии в раннем детстве не связано с обнаруживаемыми неблагоприятными результатами развития ребенка.

Консенсус Европейского общества анестезиологии [36] пришел к заключению, что нет никаких доказательств в поддержку предположения о том, что длительная и повторная анестезия будет иметь какое-либо влияние на нейрокогнитивное развитие маленьких детей. В настоящее время нет убедительных доказательств, достаточных для изменения анестезиологической практики у детей. Если необходима инвазивная процедура или хирургическая операция, адекватная анестезия (обезболивание) является обязательной в любом возрасте.

Боль и седация. На протяжении многих лет предлагается все больше усилий для улучшения периоперационного обезболивания и седации у детей, но все еще значительное их число страдает от периоперационной боли [3, 68]. В последние годы опу-

бликованы клинические рекомендации для детей и новорожденных для разных видов интраоперационной и послеоперационной аналгезии и седации при различных видах оперативных вмешательств (в том числе лапараскопических) у детей [8, 77, 78]. В них подробно рассмотрены особенности аналгезии и седации у детей различного возраста. Большой проблемой остается оценка боли и седации, предложен целый ряд различных шкал (COMFORT-B, FLACC, PIPP-R, N-PASS, CHIPPS, MAPS и др.). Однако в большинстве педиатрических ОПИТ до настоящего времени отсутствует стандартизированный подход к оценке боли и седации. Опыт показывает, что в большинстве детских ОПИТ титруют аналгетики и седативные препараты без объективной оценки уровня аналгезии и седации у пациента.

Для нашей страны особой проблемой является ограниченная возможность использования целого ряда фармакологических средств у детей и способов их введения. В частности, это касается дексметомидина, интраназального введения опиоидов, кетамин и других препаратов. В настоящее время под эгидой АДАР готовятся клинические рекомендации по периоперационному обезболиванию, которые позволят снизить остроту проблемы боли и седации у детей в России.

Респираторная поддержка. У детей, как и у взрослых пациентов, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) становится все более приспособленной к потребности пациентов. Например, режимы, которые помогают контролировать собственную вентиляцию у детей, уменьшают дыхательную нагрузку и повышают комфорт пациентов [62]. Вместе с тем в педиатрической интенсивной терапии на сегодня не существует достаточной доказательной базы о преимуществе какого-либо метода проведения ИВЛ перед другими [24], поэтому тактика респираторной поддержки у детей не имеет единого общего подхода из-за недостаточного объема данных для анализа. При этом было бы неправильно напрямую экстраполировать в педиатрическую практику результаты исследований параметров ИВЛ, полученные у взрослых [43].

При проведении национального эпидемиологического исследования применения ИВЛ в России («РуВент») [7] выявлено, что параметры респираторной поддержки, используемые у детей в ОПИТ, отличались от таковых, зафиксированных в рамках данного исследования у взрослых. В целом у детей выявили сопоставимые данные с реальной клинической практикой промышленно развитых стран. При этом имеются существенные различия по целому ряду изучаемых параметров между данными у детей и взрослых. У детей отмечались другие причины начала продленной ИВЛ, величины используемых дыхательных объемов были выше, а уровень положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) – ниже, чем в общей выборке. Выявлены сдержанный подход к использованию трахеостомии и более высокая частота использования продленной

назотрахеальной интубации. Вентилятор-ассоциированные пневмонии у детей развивались реже, чем у взрослых пациентов, летальность была ниже. Однако проблемы с подбором режимов ИВЛ и неадекватным ее контролем остаются: использование больших дыхательных объемов, излишне «жесткие» параметры вентиляции, отсутствие мониторинга дыхательных газов, особенно капнографии, подбор параметров вентиляции без учета мониторинга петлей для выбора оптимального уровня пикового давления и ПДКВ, трудности при отлучении пациента от ИВЛ. В результате проведение ИВЛ неизбежно приводит к осложнениям даже у пациентов с неповрежденными легкими, не говоря уже о лечении ОРДС.

Если при проведении ИВЛ у взрослых в настоящее время доминирует методология протективной ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов, то в проведенных исследованиях у детей, в том числе получающих респираторную поддержку по поводу острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), не отмечена разница в смертности между группами с дыхательными объемами 6 и 10 мл/кг [41]. В педиатрии практически отсутствуют доказательные исследования по этому вопросу [21], хотя ряд работ показывает прямую связь между конечным инспираторным давлением и летальностью [26, 41].

Вентиляция в прон-позиции в исследовании Рувенту детей использовалась вдвое чаще, чем в группе в целом (8,7% у детей против 4,5% у детей вместе со взрослыми), хотя по этому вопросу на сегодня отсутствуют достаточные доказательства влияния прон-позиции на выживаемость детей с ОРДС и на длительность респираторной поддержки [17].

У детей, в сравнении со взрослыми, особенно у новорожденных и грудных, существенно чаще применяется высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧОВЛ). По данным европейского исследования, в ОРИТ для новорожденных [76] у 16% использовалась ВЧОВЛ. Однако до настоящего времени имеется недостаточно данных для рекомендаций по ее использованию при обструктивной, рестриктивной и смешанной дыхательной недостаточности [44]. В Кохрейновском анализе 2015 г. [16] подчеркивается, что применение ВЧОВЛ, по сравнению с традиционной ИВЛ, приводит к небольшому снижению риска развития осложнений, хотя доказательства достаточно слабые. При ОРДС у детей исследование RESTORE [9] не выявило влияния ВЧОВЛ на летальность. Тем не менее ряд работ свидетельствует об эффективности применения ВЧОВЛ при обструктивных заболеваниях дыхательных путей и после операций на сердце [48]. В целом представляется, что в настоящее время ВЧОВЛ в педиатрической практике является скорее методом «резерва», используемым в случае неэффективности обычной («конвекционной») ИВЛ.

Широкое распространение у детей получила неинвазивная ИВЛ (НИВ). Ранее применение

НИВ в педиатрии улучшает характер дыхания, разгрузку дыхательных мышц и газообмен [27]. Использование НИВ можно рассматривать перед тем как прибегать к классической ИВЛ при обструктивной и рестриктивной дыхательной недостаточности, легком или умеренном ОРДС, хотя объективные доказательства по выбору метода НИВ отсутствуют [29]. Также имеются сообщения об успешной экстубации с помощью НИВ [79].

Еще одним способом респираторной поддержки у детей стал метод высокопоточной назальной канюли (ВПНК), что связано с простотой его использования, хорошей переносимостью, эффективным увлажнением дыхательной смеси и уменьшением работы дыхания [54]. К тому же метод использования НИВ с помощью СРАР у детей часто ограничен в связи с дискомфортом ребенка и необходимостью тщательного мониторинга утечки воздуха, поэтому метод ВПНК приобретает все большую популярность [64]. Исследования в США, Канаде и Великобритании показали, что от 16 до 35% детей, поступивших в ОРИТ, в какой-то момент получают ВПНК [10, 15, 58]. Показано, что ВПНК улучшает оксигенацию и вентиляцию через механизмы уменьшения сопротивления дыхательных путей и поддержания в них положительного давления (эффект СРАР), снижение мертвого пространства носоглотки [25, 62]. В ряде случаев применение ВПНК позволило сократить потребность в интубации и инвазивной ИВЛ по сравнению с историческим контролем [39]. Имеет ли метод ВПНК перед СРАР преимущество, пока еще судить рано. Необходимы специальные исследования [65]. Отметим, что метод ВПНК сегодня достаточно широко и с успехом используется в России у детей, особенно у новорожденных.

В 2015 г. опубликован Консенсус по педиатрическому ОРДС [60], который содержит 151 рекомендацию, из них 132 – строгие. В отличие от Берлинских дефиниций для взрослых, в нем для идентификации ОРДС у детей использован не респираторный коэффициент ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), а индекс оксигенации (OI), который определяется с введением в формулу среднего давления в дыхательных путях:

Индекс оксигенации (OI) = $(\text{FiO}_2 \times \text{среднее давление в дыхательных путях})/\text{PaO}_2$.

Если OI менее 5,3 – легкий ОРДС; 6,7 – умеренный и 8,1 и более – тяжелый.

При оценке нового педиатрического консенсуса [59] отмечается, что его использование может значительно увеличить число выявленных пациентов с ОРДС и снизить общую летальность (при тяжелом ОРДС она достигает у детей 31,0% и более). В недавнем международном проспективном исследовании [42] в 145 педиатрических ОРИТ из 27 стран сделаны выводы, что определение педиатрического Консенсуса ОРДС идентифицировало больше детей, чем берлинское определение для взрослых, а группы тяжести улучшили стратификацию риска смертности, особенно при применении

нии через 6 ч после диагностики ОРДС. Поэтому именно педиатрический консенсус должен рассматриваться для использования в будущих эпидемиологических и терапевтических исследованиях у детей. Еще раз следует отметить, что влияние дыхательного объема на исходы у детей на ИВЛ с ОРДС остается неясным. Недавнее исследование не обнаружило постоянной связи между дыхательным объемом, скорректированным с учетом идеальной массы тела, и исходами [37]. Также отсутствуют доказательные исследования об улучшении исходов при использовании рекрутинга и оптимального ПДКВ у детей.

Сепсис. Данные, касающиеся последних достижений по педиатрическому сепсису, опубликованы в этом году в журнале «Вестник анестезиологии и реаниматологии» [6]. К этому хотелось бы кое-что добавить. Прежде всего, глобальные закономерности показателей летальности при сепсисе и септическом шоке (СШ) до сих пор мало изучены, причем сохраняются тенденции к различиям между развивающимися и развитыми странами [70]. Также следует подчеркнуть, что педиатрический СШ обычно ассоциируется с тяжелой гиповолемией, дети часто хорошо отвечают на агрессивную объемную нагрузку [19]. При этом, в отличие от взрослых пациентов, у детей низкий уровень сердечного выброса, а не низкое периферическое сосудистое сопротивление связано с летальностью, и достижение сердечного индекса $3,3\text{--}6,0\text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$ может привести к повышению выживаемости [20].

Известно, что необходимы как можно более раннее распознавание сепсиса и начало интенсивной терапии. В связи с этим, помимо 6- и 3-часового алгоритма, в 2018 г. выпущен пересмотренный пакет Surviving Sepsis Campaign (SSC) [47], который объединил 3- и 6-часовой пакеты в единый 1-часовой пакет. Он был разработан для реализации концепции о том, что сепсис и СШ следует рассматривать как неотложные состояния, требующие быстрой диагностики и немедленного вмешательства, и предназначен в качестве инструмента, облегчающего быструю диагностику и лечение [54]. Опубликованы результаты исследования 1 179 детей с сепсисом с использованием мультивариантного анализа, показавшие, что внедрение 1-часового протокола по сравнению с 3-часовым привело к снижению внутрибольничной летальности [28]. Однако реализация 1-часового пакета вызывает целый ряд опасений и возражений. Они сформулированы в статье Р. Е. Marik et al. [50], которые указывают, что такая благонамеренная политика может причинить непреднамеренный вред. В частности, выполнение 1-часового пакета потребовало бы рассматривать любого больного пациента с возможной инфекцией как септического, что немедленно вызвало бы введение жидкости и антибиотиков. А это может привести к необоснованному назначению антибиотиков и ятрогенной перегрузке жидкостью. Нам представляется, что

можно полностью согласиться с последними доводами и продолжать движение в сторону персонафицированной медицины.

Одной из ведущих причин заболеваемости и смертности как среди доношенных, так и недоношенных детей остается неонатальный сепсис [12]. При этом признаки и симптомы неонатального сепсиса чрезвычайно неспецифичны [31]. В связи с этим, несмотря на постоянные усилия по ранней диагностике, лечению и профилактике, неонатальный сепсис по-прежнему остается загадочной областью для неонатологов из-за изменений в эпидемиологии и отсутствия идеальных диагностических маркеров [57]. По данным Австралийского перинатального центра [69], так называемый сепсис с ранним началом (early-onset sepsis – EOS) даже у доношенных детей, родившихся на ≥ 35 недель беременности в развитых странах, – это потенциально смертельное заболевание, которое поражает около $0,3\text{--}0,8/1\,000$ детей. Современные алгоритмы управления EOS приводят к тому, что 8–15% детей получают антибиотики при подозрении на сепсис [46]. Так называемый поздний сепсис новорожденных (late-onset sepsis – LOS) является серьезной внутрибольничной инфекцией, особенно распространенной среди недоношенных и детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [74]. По сравнению с младенцами без EOS, дети с LOS имеют более высокий уровень летальности, требуют длительной госпитализации и имеют повышенный риск нарушений нервно-психического развития [68]. В клиническом отчете, посвященном эпидемиологии EOS у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 34 недель, К. М. Ruopolo et al. [63] отмечают, что эпидемиология, микробиология и патогенез EOS существенно различаются у доношенных и недоношенных детей с ЭНМТ. Авторами предложены меры по оценке риска и основным клиническим подходам у новорожденных данной категории. Существенный интерес представляет отечественное исследование [2], в котором авторы у новорожденных с EOS выявили хорошую диагностическую ценность при низкой специфичности комплексной оценки уровня тромбоцитов, нейтрофилов, белка крови и массы тела. Повышению специфичности этого алгоритма, вероятно, может помочь одновременное измерение уровня прокальцитонина крови.

Нутритивная поддержка. Практика нутритивной поддержки (НП) в педиатрическом ОРИТ по-прежнему во многом определяется мнением экспертов или консенсусом с очень немногими доказательными исследованиями [53]. Единая стратегия оценки состояния питания и точные маркеры состояния питания при критических заболеваниях у детей недоступны, как и точная оценка энергетических потребностей во всех фазах критического заболевания [71]. Непрямая калориметрия, как золотой стандарт для оценки энергии затрат, не является широкодоступной и не может использо-

ваться у большинства пациентов [11]. Различные формулы, разработанные для здоровых младенцев и детей, не точны для критически больных детей и приводят к риску непреднамеренного недоедания или перекармливания, особенно у самых маленьких пациентов [13].

Результаты практики клинического питания у детей в педиатрических ОРИТ в России «Нутри-Пед-13» и «НутриПед-15» [5] показали, что абсолютное большинство пациентов получали энтеральное (ЭП) и парентеральное (ПП) питание, причем половина получала и ЭП, и ПП (дополнительное ПП – ДПП), а остальные – или ЭП, или полное ПП. Отмечено, что стали существенно шире использоваться современные технологии НП. Лишь 2,4% детей не получали НП без противопоказаний, почти в 3 раза чаще стали использоваться все компоненты ПП (69% в 2015 г. против 22% в 2013 г.), стали шире применяться липиды последней генерации и многокамерные контейнеры. Вместе с тем остается ряд вопросов в отношении методов индивидуального расчета энергетической и белковой потребности, разрешения дисфункции желудочно-кишечного тракта, активного внедрения оценки эффективности НП в детских ОРИТ.

Обзор практики НП в детских ОРИТ в этот же период за рубежом (156 ОРИТ из 52 стран) [40] показал, что ЭП начинается в первые 24 ч в 60% ОРИТ и в 70% – в течение 24–48 ч. ПП стартует в течение 24–48 ч у 58%. В том случае, если ЭП покрывает менее 50% потребности в энергии, в 72% педиатрических ОРИТ используют ДПП. При этом выявлена большая разница целей НП, времени начала, калоража, показаний к ДПП.

Итак, ключевыми вопросами при проведении НП у детей в критических состояниях являются: время начала, определение потребностей в энергии и белке, выбор способа доставки (ЭП, ПП, ДПП) и влияние НП на результаты лечения.

На сегодня, как видно из вышепредставленных данных клинической практики в России и за рубежом, старт НП у большинства детей в критических состояниях происходит в первые 24 или 48 ч. Предпочтительный способ доставки питания ребенку – ЭП, но широко используется и ПП. Ряд исследований [51, 52] убедительно доказал, что в педиатрическом ОРИТ не следует стремиться к полному удовлетворению потребности в энергии и белке с первых дней критического состояния. Предлагается достигать только к 8-му дню пребывания в ОРИТ по крайней мере двух третей от предписанных ежедневных энергетических потребностей (средние целевые дозы – 64 ккал/кг в сутки), а что касается белка, то его целевая доза должна составлять к этому времени 1,5–1,7 г/кг в сутки. Такая тактика НП связана со значимым снижением 60-дневной летальности. При трудностях с проведением ЭП, связанных с неспособностью переносить желудочное питание [71], следует использовать постпило-рическое питание [4, 34].

Между тем продолжается ожесточенная дискуссия о времени начала ПП в педиатрическом ОРИТ. Оно связано с публикацией результатов рандомизированного исследования РЕРaNIC [30], в которое включено 1 440 детей из трех детских ОРИТ (Левен, Роттердам и Эдмунд). Одна группа детей получала раннее ЭП и ПП в первые 24 после поступления (раннее ПП), а другая сначала только ЭП, а ПП – с 8-го дня пребывания в ОРИТ (позднее ПП). При этом в группе позднего ПП отмечено меньше новых случаев инфекций, длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ в сравнении с группой раннего ПП. Летальность была одинаковой в обеих группах, но гипогликемия встречалась чаще в группе позднего ПП (9,1%) по сравнению с группой раннего ПП (4,8%). Результаты этих исследований ставят вопросы к используемой практике НП с широким применением ПП, которая, как мы уже отмечали выше, широко применяется в детских ОРИТ. Известный немецкий специалист по НП у детей В. Koletzko et al. [45] в заглавии своих комментариев на это исследование даже поставили вопрос: должны ли мы паниковать из-за результатов исследования РЕРaNIC? Критические комментарии к исследованию РЕРaNIC, с которыми мы полностью согласны, о чем докладывали на отечественных форумах, опубликовали и другие авторы [33, 61]. Вкратце они сводятся к следующему.

1. В исследовании РЕРaNIC имелась значительная гетерогенность популяции пациентов в отношении диагнозов (хирургические и нехирургические) и возраста (с периода новорожденности до 17 лет, хотя известно, что новорожденные, дети грудного, младшего возраста и подростки имеют разные потребности в НП). Это могло существенно повлиять на полученные данные и ограничение возможности переноса результатов исследования в клиническую практику.

2. Более половины детей в группе раннего ПП были выписаны из ОРИТ на 4-й день, так что им вообще не было показано ПП и оно было излишним.

3. Использованы разные методы расчета целевых точек по калориям: если в ОРИТ г. Эдмунда применяли непрямую калориметрию, в ОРИТ г. Левена и г. Роттердама эти дозы были расчетными (100 ккал/кг в сутки), явно превышали необходимые. В группе раннего ПП это приводило к существенному перекармливанию пациентов: к 8-му дню они составляли более 90 ккал/кг в сутки. В то же время в группе позднего ПП (дети до этого находились на ЭП) они были практически идеальными – 57 ккал/кг в день. Поэтому худшие результаты в группе раннего ПП могут быть связаны с перегрузкой калориями, т.е. с перекармливанием.

4. Локальные протоколы ПП в группе раннего ПП значительно отличались между тремя центрами. В связи с этим данные аспекты ставят под сомнение переносимость результатов РЕРaNIC для стандарт-

ной клинической практики в соответствии с современными стандартами лечения и клинической практикой. Понятно, что ЭП имеет приоритет у детей в критических состояниях, а что касается ПП, оно не должно использоваться рутинно и следует более строго подходить к его назначению. Необходимы дальнейшие исследования.

Завершая раздел по НП следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, голодание может рассматриваться как крайне нежелательное событие. НП надо начинать в первые 24-48 ч, приоритет имеет ЭП, при необходимости следует использовать постпирорическое питание, при неадекватности ЭП необходимо использование ДПП, не

следует добиваться достижения полного калоража в первые дни.

Заключение

Данные взрослой популяции не могут быть перенесены на детей, а доказательные исследования в педиатрии практически отсутствуют. В сложившихся условиях мы считаем необходимым создание локальных протоколов в педиатрической анестезиологии и реаниматологии на основе имеющихся клинических рекомендаций с учетом нозологических особенностей пациентов в данной клинике, возраста детей и возможностей мониторинга.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы методологии «Открытая реанимация» (совместное пребывание ребенка с родителями в отделениях реанимации и интенсивной терапии): Методические рекомендации / Под ред. В. В. Лазарева, Н. Н. Савва, К. А. Варгановой. - М.: Проспект, 2018. - 52 с.
2. Гизатуллин Р. Х., Миронов П. И., Лекманов А. У. Пилотная валидизация ранних предикторов неонатального сепсиса // Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - № 4. - С. 48-57.
3. Жиркова Ю. В., Буров А. А., Зилберт Е. В. и др. Послеоперационное обезболивание у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2011. - № 2. - С. 60-64.
4. Лекманов А. У., Ерпулева Ю. В., Рыжов Е. А. и др. Опыт применения постпирорического питания у детей в условиях интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2012. - № 3. - С. 42-45.
5. Лекманов А. У., Ерпулева Ю. В., Суворов С. Г. Практика клинического питания в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты исследования НутриПед-2015 // Анестезиология и реаниматология. - 2016. - Т. 61, № 5. - С. 376-380.
6. Лекманов А. У., Миронов П. И., Руднов В. А. и др. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - № 4. - С. 61-69.
7. Суворов С. Г., Лекманов А. У., Ярошецкий А. И. и др. Национальное эпидемиологическое исследование «РуВент»: применение искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии у детей // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - № 2. - С. 27-32.
8. Ancora G., Lago P., Garetti E. et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation // ActaPaediatr. - 2018. - Oct 5. Doi: 10.1111/apa.14606.
9. Bateman S. T., Borasino S., Asaro L. A. et al. RESTORE Study Investigators Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure. A propensity score analysis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2016. - № 193. - P. 495-503.
10. Baudin F., Gagnon S., Crulli B. et al. Modalities and complications associated with the use of high-flow nasal cannula: experience in a pediatric ICU // Respir. Care. - 2016. - Vol. 61, № 10. - P. 1305-1310.
11. Beggs M. R., Garcia-Guerra G., Larsen B. M. K. Do PICU patients meet technical criteria for performing indirect calorimetry? // Clin. Nutr. ESPEN. - 2016. - Vol. 15. - P. 80-84.
12. Camacho-Gonzalez A., Spearman P. W., Stoll B. J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis // Pediatr. Clin. North Am. - 2013. - Vol. 60. - P. 367-389. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003.
13. Chaparro J. C., Taffé P., Moullet C. et al. Performance of predictive equations specifically developed to estimate resting energy expenditure in ventilated critically ill children // J. Pediatr. - 2017. - Vol. 184. - P. 220-226.

REFERENCES

1. Aktualnye voprosy metodologii «Otkrytaya reanimatsiya» (sovmestnoe prebyvanie rebenka s roditel'nyami v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii). Metodicheskie rekomendatsii. [Topical methodological issues of Open Critical Care Ward (the child staying together with parents in the critical care ward). Guidelines]. V.V. Lazarev, N.N. Savva, K.A. Vartanova, eds. Moscow, Prospect Publ., 2018, 52 p.
2. Gizatullin R.Kh., Mironov P.I., Lekmanov A.U. The pilot validation of early predictors of neonatal sepsis. Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii, 2018, no. 4, pp. 48-57. (In Russ.)
3. Zhirkova Yu.V., Burov A.A., Zilbert E.V. et al. The post-operative pain relief in newborns. Rossiyskiy Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii i Reanimatologii, 2011, no. 2, pp. 60-64. (In Russ.)
4. Lekmanov A.U., Erpuleva Yu.V., Ryzhov E.A. et al. Experience of using postpyloric feeding of children under intensive care. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii, 2012, no. 3, pp. 42-45. (In Russ.)
5. Lekmanov A.U., Erpuleva Yu.V., Suvorov S.G. Clinical nutritional practice in pediatric critical and intensive care wards: results of NutriPed-2015 trial. Anesteziologiya i Reanimatologiya, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 376-380. (In Russ.)
6. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Rudnov V.A. et al. Modern definitions and principles of intensive care of sepsis in children. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii, 2018, no. 4, pp. 61-69. (In Russ.)
7. Suvorov S.G., Lekmanov A.U., Yaroshetskiy A.I. et al. The national epidemiological study of RuVent: artificial pulmonary ventilation in children in critical and intensive care wards. Anesteziologiya i Reanimatologiya, 2015, no. 2, pp. 27-32. (In Russ.)
8. Ancora G., Lago P., Garetti E. et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. ActaPaediatr., 2018, Oct. 5, doi: 10.1111/apa.14606
9. Bateman S.T., Borasino S., Asaro L.A. et al. RESTORE Study Investigators Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure. a propensity score analysis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2016, no. 193, pp. 495-503.
10. Baudin F., Gagnon S., Crulli B. et al. Modalities and complications associated with the use of high-flow nasal cannula: experience in a pediatric ICU. Respir. Care, 2016, vol. 61, no. 10, pp. 1305-1310.
11. Beggs M.R., Garcia-Guerra G., Larsen B.M.K. Do PICU patients meet technical criteria for performing indirect calorimetry? Clin. Nutr. ESPEN, 2016, vol. 15, pp. 80-84.
12. Camacho-Gonzalez A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr. Clin. North Am., 2013, vol. 60, pp. 367-389. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003.
13. Chaparro J.C., Taffé P., Moullet C. et al. Performance of predictive equations specifically developed to estimate resting energy expenditure in ventilated critically ill children. J. Pediatr., 2017, vol. 184, pp. 220-226.

14. Clancy B., Finlay B.L., Daington R.B. et al. Extrapolating brain development from experimental species to humans // *Neurotoxicology*. – 2007. – Vol. 28. – P. 931–937.
15. Coletti K. D., Bagdure D. N., Walker L. K. et al. High-flow nasal cannula utilization in pediatric critical care // *Respir. Care*. – 2017. – Vol. 62, № 8. – P. 1023–1029.
16. Cools F., Offringa M., Askie L. M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD000104. DOI: 10.1002/14651858.CD000104.pub4.
17. Curley M. A. Q., Hibberd P. L., Fineman L. D. et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury. A randomized controlled trial // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294, № 2. – P. 229–237.
18. Davidson A. J., Sun L. S. Clinical evidence for any effect of anesthesia on the developing brain // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128. – P. 840–853.
19. Davis A. L. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 1061–1093.
20. Deep A., Goonasekera C. D., Wang Y. et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1602–1609.
21. de Jager P., Burgerhof J. G., van Heerde M. et al. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 2461–2472.
22. Disma N., O'Leary J. D., Loepke A. W. et al. Anesthesia and the developing brain: A way forward for laboratory and clinical research // *Paediatr Anaesth.* – 2018. Aug 16. Doi: 10.1111/pan.13455.
23. Dokkedal U., Wod M., Thinggaard M. No impact of surgery on cognitive function: a longitudinal study of middle-aged Danish twins // *Ann. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 95–101.
24. Duyndam A., Ista E., Houmes R. J. et al. Invasive ventilation modes in children: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15. – P. R24.
25. Dysart K. C. Physiologic basis for nasal continuous positive airway pressure, heated and humidified high-flow nasal cannula, and nasal ventilation // *Clin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 621–631.
26. Erickson S., Schibler A., Numa A. et al. (2007) Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study // *Pediatr. Crit. Care Med.* – Vol. 8. – P. 317–323.
27. Essouri S., Durand P., Chevret L. et al. (2008) Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children // *Intens. Care Med.* – Vol. 34. – P. 2248–2255.
28. Evans I. V. R., Phillips G. S., Alpern E. R. et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, № 4. – P. 358–367. doi: 10.1001/jama.2018.9071.
29. Fioretto J. R., Ribeiro C. F., Carpi M. F. et al. Comparison between noninvasive mechanical ventilation and standard oxygen therapy in children up to 3 years old with respiratory failure after extubation: a pilot prospective randomized clinical study // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 16. – P. 124–130.
30. Fivez T., Kerklaan D., Mesotten D. et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 1111–1122. DOI: 10.1056/NEJMoa1514762.
31. Gerdes J. S. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 51. – P. 939–959.
32. Glatz P., Sandin R. H., Pedersen N. L. et al. Academic performance after anesthesia and surgery during childhood – a large scale nation-wide study // *JAMA*. – 2017. – Vol. 171. – P. e163470.
33. Goulet O., Jochum F., Koletzko B. Early or late parenteral nutrition in critically ill children: practical implications of the PEPaNIC Trial // *Ann. Nutr. Metab.* – 2017. – Vol. 70. – P. 34–38. DOI: 10.1159/000455336.
34. Hamilton S., McAleer D., Ariagnoet K. et al. A Stepwise Enteral Nutrition Algorithm for Critically Ill Children Helps Achieve Nutrient Delivery Goals // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 583–589.
35. Hansen T. G. Use of anaesthetics in young children: Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 34, № 6. – P. 327–328. doi: 10.1097/EJA.0000000000000629.
36. Hansen T. G., Børke W. B., Isohanni M. H. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia in Scandinavia: Secondary analysis of Anaesthesia Practice In Children Observational Trial (APRICOT) // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2019. Feb 6. Doi: 10.1111/aas.13333.
14. Clancy B., Finlay B.L., Daington R.B. et al. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology*, 2007, vol. 28, pp. 931–937.
15. Coletti K.D., Bagdure D.N., Walker L.K. et al. High-flow nasal cannula utilization in pediatric critical care. *Respir. Care*, 2017, vol. 62, no. 8, pp. 1023–1029.
16. Cools F., Offringa M., Askie L.M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3, art. no.: CD000104. doi:DOI: 10.1002/14651858.CD000104.pub4.
17. Curley M.A.Q., Hibberd P.L., Fineman L.D. et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, vol. 294, no. 2, pp. 229–237.
18. Davidson A.J., Sun L.S. Clinical evidence for any effect of anesthesia on the developing brain. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, pp. 840–853.
19. Davis A.L. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, pp. 1061–1093.
20. Deep A., Goonasekera C.D., Wang Y. et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 1602–1609.
21. de Jager P., Burgerhof J.G., van Heerde M. et al. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, pp. 2461–2472.
22. Disma N., O'Leary J.D., Loepke A.W. et al. Anesthesia and the developing brain: A way forward for laboratory and clinical research. *Paediatr Anaesth.*, 2018, Aug 16. doi: 10.1111/pan.13455.
23. Dokkedal U., Wod M., Thinggaard M. No impact of surgery on cognitive function: a longitudinal study of middle-aged Danish twins. *Ann. Epidemiol.*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 95–101.
24. Duyndam A., Ista E., Houmes R.J. et al. Invasive ventilation modes in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, pp. R24.
25. Dysart K.C. Physiologic basis for nasal continuous positive airway pressure, heated and humidified high-flow nasal cannula, and nasal ventilation. *Clin. Perinatol.*, 2016, vol. 43, no. 4, pp. 621–631.
26. Erickson S., Schibler A., Numa A. et al. (2007) Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 8, pp. 317–323.
27. Essouri S., Durand P., Chevret L. et al. (2008) Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intens. Care Med.*, vol. 34, pp. 2248–2255.
28. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R. et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 4, pp. 358–367. doi: 10.1001/jama.2018.9071.
29. Fioretto J.R., Ribeiro C.F., Carpi M.F. et al. Comparison between noninvasive mechanical ventilation and standard oxygen therapy in children up to 3 years old with respiratory failure after extubation: a pilot prospective randomized clinical study. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 16, pp. 124–130.
30. Fivez T., Kerklaan D., Mesotten D. et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 374, pp. 1111–1122. doi: 10.1056/NEJMoa1514762.
31. Gerdes J.S. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2004, vol. 51, pp. 939–959.
32. Glatz P., Sandin R.H., Pedersen N.L. et al. Academic performance after anesthesia and surgery during childhood – a large scale nation-wide study. *JAMA*, 2017, vol. 171, pp. e163470.
33. Goulet O., Jochum F., Koletzko B. Early or late parenteral nutrition in critically ill children: practical implications of the PEPaNIC Trial. *Ann. Nutr. Metab.*, 2017, vol. 70, pp. 34–38. doi: 10.1159/000455336.
34. Hamilton S., McAleer D., Ariagnoet K. et al. A Stepwise Enteral Nutrition Algorithm for Critically Ill Children Helps Achieve Nutrient Delivery Goals. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 15, no. 7, pp. 583–589.
35. Hansen T.G. Use of anaesthetics in young children: Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2017, vol. 34, no. 6, pp. 327–328. doi: 10.1097/EJA.0000000000000629.
36. Hansen T.G., Børke W.B., Isohanni M.H. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia in Scandinavia: Secondary analysis of Anaesthesia Practice In Children Observational Trial (APRICOT). *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2019, Feb 6, doi: 10.1111/aas.13333.

37. Imber D. A., Thomas N. J., Yehya N. Association between tidal volumes adjusted for ideal body weight and outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome // *Pediatr. Crit. Care Med.* - 2019. Jan 11. doi: 10.1097/PCC.0000000000001846.
38. Kanthimathinathan H. K., Peters M. J. Focus on paediatrics 2018 // *Intens. Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5421-4>.
39. Kawaguchi A., Yasui Y., de Caen A. et al. The clinical impact of heated humidified high-flow nasal cannula on pediatric respiratory distress // *Pediatr. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 18, № 2. - P. 112-119.
40. Kerklaan D., Fizez T., Mehta N. M. et al. Worldwide survey of nutritional practices in PICUs // *Pediatr. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 17. - P. 10-18.
41. Khemani R. G., Conti D., Alonzo T. A. et al. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure // *Intens. Care Med.* - 2009. - Vol. 35, № 8. - P. 1428-1437.
42. Khemani R. C., Smith L., Lopez-Fernandez Y. M. et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study // *Lancet Respiratory Med.* - 2019. - Vol. 7. - P. 115-128.
43. Kneyber M. C. J., Zhang H., Slutsky A. S. Ventilator-induced lung injury. Similarity and differences between children and adults // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2014. - Vol. 190, № 3. - P. 258-265.
44. Kneyber M. C., de Luca D., Calderini E. et al. Rimensberger and on behalf of the section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) // *Intens. Care Med.* - 2017. - Vol. 43. - P. 1764-1780. DOI 10.1007/s00134-017-4920-z.
45. Koletzko B., Goulet O., Jochum F. et al. Use of parenteral nutrition in the pediatric ICU: should we panic because of PEPaNIC? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2017. - Vol. 203. - P. 201-203.
46. Kuzniewicz M. W., Puopolo K. M., Fischer A. et al. Risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis // *JAMA Pediatr.* - 2017. - Vol. 171, № 4. - P. 365-371.
47. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update // *Intens. Care Med.* - 2018. - Vol. 44. - P. 925-928.
48. Li S., Wang X., Li S., Yan J. High-frequency oscillatory ventilation for cardiac surgery children with severe acute respiratory distress syndrome // *Pediatr. Cardiol.* - 2013. - Vol. 34. - P. 1382-1388.
49. Lin E. P., Lee J. R., Lee C. S. et al. Do anesthetics harm the developing human brain? An integrative analysis of animal and human studies // *Neurotoxicol. Teratol.* - 2017. - Vol. 60. - P. 117-128.
50. Marik P. E., Farkas J. D., Spiegel R. et al. POINT: Should the surviving sepsis campaign guidelines be retired? Yes // *Chest.* - 2019. - Vol. 155, Issue 1. - P. 12-14.
51. Mehta N. M., Bechard L. J., Cahill N. et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children - an international multicenter cohort study // *Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 40. - P. 2204-2211.
52. Mehta N. M. Parenteral nutrition in critically ill children // *N. Engl. J. Med.* - 2016. - Vol. 374. - P. 1190-1192.
53. Mehta N. M., Skillman H. E., Irving S. Y. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* - 2017. - Vol. 41, № 5. - P. 706-742.
54. Mikalsen I. B., Davis P., Oymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* - 2016. - 24:93.
55. Mitchell M., Levy, Rhodes A., Laura E. Evans COUNTERPOINT: Should the surviving sepsis campaign guidelines be retired? No // *Chest.* - 2019. - Vol. 155, Issue 1. - P. 14-17.
56. O'Leary J. D., Janus M. Influence of surgical procedures and general anesthesia on child development before primary school entry among matched sibling pairs // *JAMA Pediatr.* - November 5, 2018. Doi:10.1001/jamapediatrics.2018.3662.
57. O'Leary J. D., Janus M., Duku E. et al. A population-based study evaluating the association between surgery in early life and child development at primary school entry // *Anesthesiology.* - 2016. - Vol. 125. - P. 272-279.
58. Özenci V., Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis // *Acta Paediatr.* - 2018. Sep 29. doi: 10.1111/apa.14597.
59. Paediatric Intensive Care Network (PICANet). National report of the Paediatric Intensive Care Audit Network, January 2014 - December 2016. Leeds: Universities of Leeds and Leicester; 2017.
37. Imber D.A., Thomas N.J., Yehya N. Association between tidal volumes adjusted for ideal body weight and outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2019, Jan 11, doi: 10.1097/PCC.0000000000001846.
38. Kanthimathinathan H.K., Peters M.J. Focus on paediatrics 2018. *Intens. Care Med.*, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5421-4>.
39. Kawaguchi A., Yasui Y., de Caen A. et al. The clinical impact of heated humidified high-flow nasal cannula on pediatric respiratory distress. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 112-119.
40. Kerklaan D., Fizez T., Mehta N.M. et al. Worldwide survey of nutritional practices in PICUs. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 17, pp. 10-18.
41. Khemani R.G., Conti D., Alonzo T.A. et al. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intens. Care Med.*, 2009, vol. 35, no. 8, pp. 1428-1437.
42. Khemani R.C., Smith L., Lopez-Fernandez Y.M. et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respiratory Med.*, 2019, vol. 7, pp. 115-128.
43. Kneyber M.C.J., Zhang H., Slutsky A.S. Ventilator-induced lung injury. Similarity and differences between children and adults. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 3, pp. 258-265.
44. Kneyber M.C., de Luca D., Calderini E. et al. Rimensberger and on behalf of the section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 1764-1780. doi: 10.1007/s00134-017-4920-z.
45. Koletzko B., Goulet O., Jochum F. et al. Use of parenteral nutrition in the pediatric ICU: should we panic because of PEPaNIC? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 2017, vol. 203, pp. 201-203.
46. Kuzniewicz M.W., Puopolo K.M., Fischer A. et al. Risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.*, 2017, vol. 171, no. 4, pp. 365-371.
47. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, pp. 925-928.
48. Li S., Wang X., Li S., Yan J. High-frequency oscillatory ventilation for cardiac surgery children with severe acute respiratory distress syndrome. *Pediatr. Cardiol.*, 2013, vol. 34, pp. 1382-1388.
49. Lin E.P., Lee J.R., Lee C.S. et al. Do anesthetics harm the developing human brain? An integrative analysis of animal and human studies. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2017, vol. 60, pp. 117-128.
50. Marik P.E., Farkas J.D., Spiegel R. et al. POINT: Should the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Be Retired? Yes. *Chest*, 2019, vol. 155, issue 1, pp. 12-14.
51. Mehta N.M., Bechard L.J., Cahill N. et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children - an international multicenter cohort study. *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, pp. 2204-2211.
52. Mehta N.M. Parenteral nutrition in critically ill children. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 374, pp. 1190-1192.
53. Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2017, vol. 41, no. 5, pp. 706-742.
54. Mikalsen I.B., Davis P., Oymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 2016, 24:93.
55. Mitchell M., Levy, Rhodes A., Laura E. Evans COUNTERPOINT: Should the surviving sepsis campaign guidelines be retired? No. *Chest*, 2019, vol. 155, issue 1, pp. 14-17.
56. O'Leary J.D., Janus M. Influence of surgical procedures and general anesthesia on child development before primary school entry among matched sibling pairs. *JAMA Pediatr.*, November 5, 2018, doi:10.1001/jamapediatrics.2018.3662.
57. O'Leary J.D., Janus M., Duku E. et al. A population-based study evaluating the association between surgery in early life and child development at primary school entry. *Anesthesiology*, 2016, vol. 125, pp. 272-279.
58. Özenci V., Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.*, 2018, Sep 29, doi: 10.1111/apa.14597.
59. Paediatric Intensive Care Network (PICANet). National report of the Paediatric Intensive Care Audit Network, January 2014 - December 2016. Leeds, Universities of Leeds and Leicester; 2017.

60. Parvathaneni K., Belani S., Leung D. et al. Evaluating the performance of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference definition of acute respiratory distress syndrome // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 17–25.
61. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 428–439. doi:10.1097/PCC.0000000000000350.
62. Peters M. J., Argent A., Festa M. et al. The intensive care medicine clinical research agenda in paediatrics // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, Issue 9. – P. 1210–1224.
63. Pham T.M., O'Malley L., Mayfield S. et al. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, № 7. – P. 713–720.
64. Puopolo K. M., Benitz W. E., Zaoutis T. E. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 142, № 6. – P. e2018-2896.
65. Ramnarayan P., Schibler A. Glass half empty or half full? The story of high-flow nasal cannula therapy in critically ill children // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 2. – P. 246–249.
66. Ramnarayan P., Lister P., Dominguez T. et al. FIRST-line support for Assistance in Breathing in Children (FIRST-ABC): a multicentre pilot randomised controlled trial of high-flow nasal cannula therapy versus continuous positive airway pressure in paediatric critical care // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22:144 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2080-3>.
67. Schneuer F. J., Bentley J. P., Davidson A. J. et al. The impact of general anesthesia on child development and school performance: a population-based study // *Paediatr. Anaesth.* – 2018. Apr 27. Doi: 10.1111/pan.13390.
68. Song Q. W., He H.-G., Wang W. et al. A meta-synthesis of children's experiences of postoperative pain management // *Worldviews Evid. Based. Nurs.* – 2017. – Vol. 14. – P. 46–54.
69. Stoll B. J., Hansen N. I., Adams-Chapman I. et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2357–2365.
70. Strunk T., Buchiboyina A., Sharp M. et al. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in an Australian Tertiary Perinatal Centre // *Neonatology*. – 2018. – Vol. 113, № 4. – P. 379–382.
71. Tan B., Wo J. J., Sngultana R. et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr.* – 2019. Feb 11. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839.
72. Tume L. N., Valla F. V., Floh A. A. et al. Priorities for Nutrition Research in Pediatric Critical Care // *J. Parent. Enteral. Nutrition*. – 2018 DOI: 10.1002/jpen.1498.
73. Tume L.N., Valla F.V. A review of feeding intolerance in critically ill children // *Eur J Pediatr*. 2018. – Vol. 177, № 11. – P. 1675–1683. doi: 10.1007/s00431-018-3229-4.
74. US Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM554644.pdf>. Published April 27, 2017. Accessed April 20, 2018.
75. van den Brand M., van den Dungen F., Bos M. P. et al. Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis // *Crit. Care*. – 2018. – 22:105 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2010-4>.
76. van Kaam A. H., Rimensberger P. C., Borensztajn D. et al. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, № 5. – P. 767–771. – P. e1–3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.05.043.
77. Vittinghoff M., Mossetti V., Simic S. et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative) // *Pediatric Anesthesia*. – 2018. – Vol. 28. – P. 493–506.
78. Walker T., Kudchadkar S. R. Pain and Sedation Management: 2018 Update for the Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2018. Oct 22. doi: 10.1097/PCC.0000000000001765.
79. Warner D. O., Yu Shi, Flick R. P. Anesthesia and neurodevelopment in children: Perhaps the end of the beginning // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 128, № 4. – P. 700–703.
80. Weiss S., Peters M. J. Focus on paediatrics: 2017 // *Intens. Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5025-4>
81. Wilson M. E., Beesley S., Grow A. et al. Humanizing the intensive care unit // *Crit. Care*. – 2019. – 23:32 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2327-7>.
60. Parvathaneni K., Belani S., Leung D. et al. Evaluating the performance of the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference definition of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 17–25.
61. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 16, no. 5, pp. 428–439. doi:10.1097/PCC.0000000000000350.
62. Peters M.J., Argent A., Festa M. et al. The intensive care medicine clinical research agenda in paediatrics. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, issue 9, pp. 1210–1224.
63. Pham T.M., O'Malley L., Mayfield S. et al. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr. Pulmonol.*, 2015, vol. 50, no. 7, pp. 713–720.
64. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 2018, vol. 142, no. 6, pp. e2018-2896.
65. Ramnarayan P., Schibler A. Glass half empty or half full? The story of high-flow nasal cannula therapy in critically ill children. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 2, pp. 246–249.
66. Ramnarayan P., Lister P., Dominguez T. et al. FIRST-line support for Assistance in Breathing in Children (FIRST-ABC): a multicentre pilot randomised controlled trial of high-flow nasal cannula therapy versus continuous positive airway pressure in paediatric critical care. *Crit. Care*, 2018, vol. 22:144 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2080-3>.
67. Schneuer F.J., Bentley J.P., Davidson A.J. et al. The impact of general anesthesia on child development and school performance: a population-based study. *Paediatr. Anaesth.*, 2018, Apr 27, doi: 10.1111/pan.13390.
68. Song Q.W., He H.G., Wang W. et al. A meta-synthesis of children's experiences of postoperative pain management. *Worldviews Evid. Based. Nurs.*, 2017, vol. 14, pp. 46–54.
69. Stoll B.J., Hansen N.I., Adams-Chapman I. et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*, 2004, vol. 292, pp. 2357–2365.
70. Strunk T., Buchiboyina A., Sharp M. et al. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in an Australian Tertiary Perinatal Centre. *Neonatology*, 2018, vol. 113, no. 4, pp. 379–382.
71. Tan B., Wo J.J., Sngultana R. et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.*, 2019, Feb 11, doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839.
72. Tume L.N., Valla F.V., Floh A.A. et al. Priorities for Nutrition Research in Pediatric Critical Care. *J. Parent. Enteral. Nutrition*, 2018, doi: 10.1002/jpen.1498.
73. Tume L.N., Valla F.V. A review of feeding intolerance in critically ill children. *Eur. J. Pediatr.*, 2018, vol. 177, no. 11, pp. 1675–1683. doi: 10.1007/s00431-018-3229-4.
74. US Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM554644.pdf>. Published April 27, 2017. Accessed April 20, 2018.
75. van den Brand M., van den Dungen F., Bos M.P. et al. Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis. *Crit. Care*, 2018, – 22:105 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2010-4>.
76. van Kaam A.H., Rimensberger P.C., Borensztajn D. et al. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *J. Pediatr.*, 2010, vol. 157, no. 5, pp. 767–771. pp. e1–3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.05.043.
77. Vittinghoff M., Mossetti V., Simic S. et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Pediatric Anesthesia*, 2018, vol. 28, pp. 493–506.
78. Walker T., Kudchadkar S.R. Pain and Sedation Management: 2018 Update for the Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2018, Oct 22. doi: 10.1097/PCC.0000000000001765.
79. Warner D.O., Yu Shi, Flick R.P. Anesthesia and neurodevelopment in children: Perhaps the end of the beginning. *Anesthesiology*, 2018, vol. 128, no. 4, pp. 700–703.
80. Weiss S., Peters M.J. Focus on paediatrics: 2017, *Intens. Care Med.*, <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5025-4>
81. Wilson M.E., Beesley S., Grow A. et al. Humanizing the intensive care unit. *Crit. Care*, 2019, 23:32 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2327-7>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лекманов Андрей Устинович

ФГБОУ «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела хирургии детского возраста
НИИ клинической хирургии.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Тел.: 8 (499) 256-11-87.

E-mail: aulek@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Andrey U. Lekmanov

Pirogov Russian National Research Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher
of Pediatric Surgery Department of Clinical Surgery Research
Institute.

1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997

Phone: +7 (499) 256-11-87.

Email: aulek@rambler.ru



TRALI-СИНДРОМ: ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

М. И. НЕЙМАРК

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул, РФ

Лекция посвящена нечасто встречающемуся и поэтому недостаточно изученному клиницистами синдрому трансфузионно-ассоциированного поражения легких (TRALI). При поздней диагностике и неправильной тактике лечения синдром может сопровождаться летальными исходами. В ряде стран он занимает третье место среди причин смертности, связанной с осложнениями в ответ на переливание компонентов крови. В лекции рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики TRALI-синдрома. Особое внимание уделяется его профилактике, в частности совершенствованию организации службы переливания крови.

Ключевые слова: TRALI, дыхательная недостаточность, трансфузия крови

Для цитирования: Неймарк М. И. TRALI-синдром: диагностика, профилактика, лечение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 44-50. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-44-50

TRALI-SYNDROME: DIAGNOSTICS, PREVENTION, TREATMENT

M. I. NEYMARK

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

The lecture is devoted to transfusion-related acute lung injury (TRALI), which is rarely encountered and therefore poorly studied by clinicians. With late diagnosis and inadequate management, the injury can be fatal. In some countries, it is ranked third among causes of death associated with complications developed due to blood transfusions. The lecture discusses issues of etiology, pathogenesis, symptoms, and diagnostics of TRALI. Special attention is paid to prevention, in particular, improvement of the blood transfusion service.

Key words: TRALI, respiratory failure, blood transfusion

For citations: Neymark M.I. TRALI-syndrome: diagnostics, prevention, treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 44-50. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-44-50

TRALI-синдром – трансфузионно-ассоциированное поражение легких. Название представляет собой аббревиатуру, образованную из начальных букв пяти слов: T-Transfusion, R-Related, A-Acuted, L-Lung, I-Injury. По мнению специалистов Национального института сердца, легких и крови (США), TRALI-синдром – остро возникающая гипоксемия в первые 6 ч после гемотрансфузии при обязательном развитии инфильтратов в легких, отсутствии левожелудочковой недостаточности или других причин развития отека легких [37].

С. Р. Мравян и др. [4] под TRALI-синдромом подразумевают острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся отеком легких, гипоксией, иногда лихорадкой и артериальной гипотензией через 4 ч после трансфузии компонентов крови.

Первое описание этого синдрома относится к 1951 г., когда R. D. Barnard [7] в своей клинической практике столкнулся со случаем отека легких, развившимся после гемотрансфузии и не связанным с кардиологическими причинами. В последующие годы появились сообщения о том, что легкие могут явиться мишенью для развития посттрансфузионных реакций, которые в литературе назывались: лейкоаггулятининные трансфузионные реакции, легочная реакция гиперчувствительности, аллергические легочные реакции, некардиогенный отек легких и др. В 1957 г. впервые был описан случай летального исхода у больного с острой лейкемией вследствие отека легких, который развился сразу после гемотрансфузии, а в 1966 г. E. Phillipps и F. G. Fleischner [26] описали три случая развития

отека легких у больных, которым проводили гемотрансфузию. При этом осложнение не являлось следствием левожелудочковой недостаточности. В 70-х годах прошлого века была установлена взаимосвязь поражения легких у реципиента с несовместимостью по человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) донорской крови [39]. В 1985 г. М. А. Popovsky и S. B. Moore [28] подробно описали данный феномен и ввели термин TRALI-синдром.

Чаще всего возникновение синдрома связано с переливанием свежесамороженной плазмы (СЗП), реже – эритроцитарной массы, цельной крови, иммуноглобулинов, гранулоцитов и криопреципитата. Не описано ни одного случая развития TRALI-синдрома, связанного с переливанием альбумина. N. Win et al. [38] описали возникновение TRALI-синдрома в ответ на инфузию 10–15 мл СЗП. По мнению T. N. Beck et al. [8], обычно синдром развивается после переливания более 60 мл плазмы.

Осложнение возникает с одинаковой частотой у мужчин и женщин всех возрастов: 1 на 260 000 трансфузий [11], 0,4–1,6 случая на 1 000 пациентов, перенесших трансфузию [8]. У беременных, по данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, – 1 случай на 669,5 трансфузии СЗП в год. В МОНИИАГ – 1 случай на 1244,4 трансфузии СЗП в год. Частота развития TRALI-синдрома составляет 0,02–0,09%. Однако истинная величина может оказаться существенно выше, так как осложнение не всегда диагностируется и часто трактуется как перегрузка организма жидкостью [17].

В США ежегодно заготавливается 14 млн ед. крови и 12 млн переливается [19]. Два исследования в США и в Европе показали, что при интенсивной терапии 40% больных одномоментно переливается 5 доз эритроцитов [36].

Частота развития TRALI-синдрома в среднем составляет 1 на 1 323 введенных доз различных компонентов крови [32]: эритроцитарной массы 1 : 4 410 доз, тромбоцитарной массы 1 : 317 доз, СЗП 1 : 7 900 доз, СЗП 1 : 200 доз от доноров-женщин, имевших более двух беременностей, СЗП 1 : 3 дозы от доноров, препараты которых ранее были причинами развития TRALI-синдрома [16].

Частота TRALI-синдрома на одну единицу перелитой плазмы составляет 0,3%. Учитывая, что в среднем переливается 3,3 ед. плазмы, частота этого осложнения составляет около 1% от общего числа пациентов, получавших СЗП. Несмотря на низкую частоту TRALI-синдрома, в результате отсутствия информированности врачей в отношении этого осложнения и неправильной тактики лечения летальность может достигать 99% [1].

Данный синдром занимает третье место по частоте летальных исходов, связанных с осложнениями гемотрансфузий, после гемотрансфузионного шока и инфекционных осложнений, составляя от 10,5 до 14,1% [16]. По данным FDA, в 2008–2012 гг. в США TRALI-синдром явился ведущей причиной смерти от трансфузии препаратов крови, составляя 43%. Летальность колебалась от 5 до 10% [14]: 50% летальности приходилось на трансфузию СЗП, 31% – на трансфузию концентрата эритроцитов, 17% – на трансфузию концентрата тромбоцитов, 2% – на трансфузию криопреципитата. Летальность из расчета на перелитые дозы при TRALI-синдроме составляет: 1:200-200 тыс. доз СЗП, 1:300-400 тыс. доз тромбоцитов, 1:2,5 млн доз эритроцитов, более 80% при наличии HLA-антител (human leucocytes antigen) в крови донора [12].

В настоящее время выделяют два основных механизма патогенеза TRALI-синдрома (возможно, взаимосвязанных между собой): иммуноопосредованный и неиммуноопосредованный. Иммуноопосредованный синдром обусловлен наличием в крови донора специфических антител, взаимодействующих с антигенами класса I, II системы HLA лейкоцитов реципиента. В 65–68% случаев синдром обусловлен взаимодействием антител донора с антигенами системы HNA (human neutrophil antigen) – HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c и HNA-2, экспрессированными на поверхности лейкоцитов реципиента [20]. Появление антител HLA и HNA в крови женщин четко связано с их предшествующими беременностями. Во время первой беременности антитела выявляются у 4–8% женщин, во время второй – у 15%, во время третьей – у 24–26%. Их титр не снижается в зависимости от срока последней беременности. Описаны случаи развития TRALI-синдрома после переливания препаратов крови от матери собственным детям [16]. Лейкоцитарные антитела обладают

различной специфичностью, степенью активности и способностью вызывать агглютинацию лейкоцитов. Антитела, имеющие высокую прокоагулянтную активность к антигенам HNA-3a и HLA класса II, обуславливают высокую заболеваемость и смертность от TRALI-синдрома. Формирование антител к антигенам HNA-1a и HNA-2a не сопровождается летальными исходами [25].

Нейтрофилы являются основными клетками, вовлекаемыми в патологический процесс. Взаимодействие антиген – антитело вызывает их активацию, секвестрацию и повреждение эндотелия легочных капилляров. Средний размер гранулоцита равен или даже превышает диаметр легочных капилляров. У активированных нейтрофилов способность к деформации нарушается, и они задерживаются в микроциркуляторном русле легких. Выделяемые нейтрофилами цитокины (интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли), протеолитический фермент эластаза и активные радикалы кислорода инициируют каскад иммунологических реакций с дальнейшим повреждением сосудистого эндотелия, повышением сосудистой проницаемости, развитием капиллярной утечки и отека легких [29].

Иммуноопосредованный синдром может протекать в трех вариантах:

1) антитела, содержащиеся в препаратах крови, активируют систему комплемента, что вызывает агрегацию нейтрофилов и их секвестрацию в системе микроциркуляции;

2) донорские антитела могут непосредственно взаимодействовать с легочным эндотелием и моноцитами с их прямой активацией;

3) взаимодействие антител реципиента с лейкоцитами разных доноров при массивных гемотрансфузиях.

Неиммуноопосредованный синдром предусматривает, что основную роль в повреждении легких играют два независимых фактора без вовлечения антител:

1) изменение реактивности гранулоцитов и/или эндотелия у пациентов, которым проводилась гемотрансфузия на фоне критических состояний (сепсис, политравма, обширные хирургические вмешательства, кровопотеря, лейкоз, химиотерапия);

2) синдром обусловлен поступлением в кровоток вместе с компонентами крови биологически активных веществ-липидов, провоспалительных цитокинов, частиц тромбоцитов, обладающих высокой прокоагулянтной активностью и приводящих к активации гранулоцитов.

Данная концепция подтверждается тем обстоятельством, что у 15% больных не обнаружено антител ни у доноров, ни у реципиентов [13]. По мнению С. С. Silliman et al. [32], в процессе хранения препаратов крови в них накапливается липидный медиатор, схожий с фактором активации тромбоцитов. При трансфузии таких препаратов происходит усиление ответной реакции нейтрофилов реципиента. S. Y. Khan et al. [15] показали, что про-

дуцируемый тромбоцитами цитокин sCD40-лиганд при хранении препаратов крови накапливается в тромбоцитах и эритроцитах, запускает механизм активации нейтрофилов, активирует оксидантные цитотоксические реакции, повреждающие эндотелиальные клетки.

Клиническая симптоматика TRALI-синдрома характеризуется признаками острой дыхательной недостаточности: одышкой, кашлем с пенистой мокротой, тахикардией, гипертермией. Гипотония является одним из патогномоничных симптомов (активированные нейтрофилы выделяют биологически активные медиаторы, прежде всего оксид азота) [22]. Распространенность классического TRALI-синдрома с развернутой клинической картиной невелика. В большинстве случаев синдром протекает в абортивной форме с субклиническими проявлениями, наиболее специфическим признаком является снижение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Функциональные параметры этого синдрома характеризуются снижением в течение 6 ч после гемотрансфузии индекса оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 300 мм рт. ст. Снижение сатурации крови (SO_2) менее 90% при дыхании воздухом. В аспирате из трахеобронхиального дерева из-за несостоятельности легочного эндотелия обнаруживается высокое содержание белка, близкое к содержанию в сыворотке, что свидетельствует об экстракардиальной причине развития дыхательной недостаточности [24]. На рентгенограмме легких определяют диффузные инфильтраты. Рентгенологическая симптоматика может прогрессировать вплоть до тотального затемнения легких. Рентгенологические проявления иногда бывают более выраженными, чем клинические. В отличие от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), на фоне интенсивной терапии отмечается быстрая положительная (менее 96 ч) динамика рентгенологической картины. На аутопсии в легких пациентов, умерших от TRALI-синдрома, обнаруживаются изменения, сходные с ранними стадиями ОРДС: диффузная лейкоцитарная инфильтрация, расширение капилляров, стаз полиморфно-ядерных лейкоцитов в просвете легочных капилляров, интерстициальный и альвеолярный отек легких, образование гиалиновых мембран, деструкция легочной паренхимы [2].

Диагностические критерии TRALI-синдрома в соответствии с рекомендациями Canadian Consensus Conference of TRALI (2004) [34]:

- 1) острое начало, отсутствие признаков острого повреждения легких до проведения гемотрансфузии;
- 2) гипоксемия $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст., $\text{SpO}_2 < 90\%$ при дыхании комнатным воздухом;
- 3) при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) газовой смесью с $\text{FiO}_2 = 0,21$ – наличие клинических признаков гипоксемии, не зависящей от уровня положительного давления в конце выдоха;
- 4) билатеральная легочная инфильтрация на фронтальной рентгенограмме грудной клетки;

5) отсутствие признаков гипертензии левого предсердия, давление заклинивания легочной артерии < 18 мм рт. ст.

Для уточнения диагноза определяется наличие антител к HLA или к аллоантигенам нейтрофилов донорской крови, а также антилейкоцитарных антигенов у реципиента. При их обнаружении выполняется проба на перекрестную лимфотоксичность между плазмой донора и реципиента. При положительной пробе TRALI-синдром подтверждается, при отрицательной предполагается [18].

О возможном TRALI-синдроме судят по следующим критериям: острое легочное повреждение (ОЛП), развившееся в течение 6 ч после трансфузии препаратов крови; отсутствие предшествующего острого повреждения легких; наличие одного или нескольких совпадающих по времени ассоциированных факторов риска ОЛП (табл. 1).

Таблица 1. Факторы риска острого легочного повреждения

Table 1. Risk factors of acute lung injury

Прямые	Косвенные
• Аспирация • Пневмония • Ингаляция токсических веществ • Контузия легких • Утопление	• Тяжелый сепсис • Шок • Множественные травмы • Ожоги • Острый панкреатит • Сердечно-легочное шунтирование • Передозировка наркотиков

Проблема диагностики TRALI-синдрома и некоторая противоречивость приведенных данных о частоте его возникновения и летальности обусловлены тем обстоятельством, что этот синдром неоднороден и существует две его разновидности – классический и отсроченный (табл. 2).

Касаясь вопроса о возникновении TRALI-синдрома у реанимационных больных, следует заметить, что эксперты FDA (США) считают, что истинная распространенность этого синдрома при критических состояниях значительно занижена, поскольку возникающие клинические симптомы связывают с основной патологией, а не с проводимым лечением [34]. Единственное проведенное на сегодняшний день проспективное исследование показало, что TRALI-синдром развивается у 8% пациентов, поступающих в палаты интенсивной терапии [10]. По данным P. E. Marik et al. [19], TRALI-синдром возникает у 25% больных в критическом состоянии, а летальность достигает 40%.

T. Petraszko [30] считает целесообразным проводить дифференциальную диагностику TRALI-синдрома со следующими состояниями: кардиогенный отек легких, аллергические и анафилактические трансфузионные реакции; бактеремия/сепсис, связанные с трансфузией контаминированных препаратов крови; TACO-синдром (Transfusion-associated circulatory overload – перегрузка жидкостью), TAD-синдром

Таблица 2. Характеристика классического и отсроченного TRALI-синдрома (Marik P. E., Howard L. C. [19])

Table 2. Parameters of classic and delayed TRALI (Marik P.E., Howard L.C. [19])

Показатель	Классический	Отсроченный
Время начала	В течение 2–6 ч	6–72 ч
Скорость развития	Быстрая	В течение нескольких часов
Кофакторы	Нет	Сепсис, травма, ожоги
У кого встречается	Не у реанимационных пациентов	Пациенты реанимационных отделений
Патофизиология	Антинейтрофильные антитела	Биологически активные медиаторы
Число перелитых доз	Обычно одна	Множество
Встречаемость	Относительно нечастая, 1/5 000 трансфузий эритроцитов	Относительно частая, 5–25% реанимационных пациентов, 40–75% с массивной трансфузией
Лихорадка	Присутствует	Отсутствует
Течение	Разрешается в течение 48–96 ч	Разрешается медленно
Разрешение	Полностью	Может прогрессировать до фибропролиферативного ОРДС (35–45%)
Летальность	5–10%	35–45%

(диспноэ, ассоциированное с трансфузией), респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 ч после трансфузии, не попадающий в критерии TRALI, ТАСО и анафилактических реакций.

Отличительными клинико-дифференциальными критериям TRALI-синдрома являются: возникновение в связи с трансфузией, временной фактор развития отека легких (первые 6 ч после трансфузии), более легкое течение в отличие от ОРДС, развитие позитивной динамики спустя 48–96 ч после возникновения повреждения легких [5].

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике TRALI-синдрома и циркуляторной перегрузки, поскольку:

- симптомы TRALI-синдрома и циркуляторной перегрузки могут быть нетипичными,
- у пациентов с TRALI-синдромом могут иметься клинические особенности, характерные для циркуляторной перегрузки и наоборот,
- TRALI-синдром и циркуляторная перегрузка могут развиваться одновременно [3].

В решении этого вопроса может помочь клинико-дифференциальная таблица указанных состояний (табл. 3).

При дифференциальной диагностике TRALI-синдрома и кардиогенного отека легких учитываются два обстоятельства: для TRALI-синдрома характерна гиповолемия из-за потери плазмы в связи с капиллярной утечкой. При TRALI-синдроме в аспирате из трахеобронхиального дерева из-за несостоятельности легочного эндотелия обнаруживается высокое содержание белка, близкое к содержанию в сыворотке, что свидетельствует об экстракардиальной причине развития дыхательной недостаточности [3].

Кроме того, с этой же целью можно использовать неинвазивные маркеры левожелудочковой недостаточности: мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP) [32].

По мнению S. G. Sandler et al. [31], лечение этого осложнения предусматривает выполнение следующих мероприятий:

Таблица 3. Сравнение клинических характеристик TRALI и циркуляторной перегрузки (Skeate R. C., Eastlund T. [34])

Table 3. Comparison of clinical characteristics of TRALI and circulatory overload (Skeate R.C., Eastlund T. [34])

Показатель	TRALI	Циркуляторная перегрузка
Сходные характеристики		
Рентгенограмма грудной клетки	Диффузные двусторонние инфильтраты	Диффузные двусторонние инфильтраты
Респираторный синдром	Одышка	Одышка
Аускультация легких	Хрипы	Хрипы, преимущественно в сегменте S3
Различные характеристики		
Температура тела	Часто повышена	Часто не изменяется
Артериальное давление	Гипотензия	Гипертензия
Систолическое давление в легочной артерии	≤ 18 мм рт. ст.	> 18 мм рт. ст.
Ответ на применение диуретиков	Минимальный	Значительный
Отек легких	Экссудативный	Транссудативный
Количество лейкоцитов в периферической крови	Возможна транзиторная лейкопения	Без изменений
Баланс жидкости	Норма, положительный, отрицательный	Положительный

- Следует немедленно прекратить трансфузию, сохранив венозный доступ. При нетяжелом состоянии – ингаляция кислорода через носовой катетер или маску. При неэффективности оксигенотерапии решается вопрос о проведении ИВЛ. В крайне тяжелых случаях может потребоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация.

- Инфузионная терапия в условиях гемодинамического мониторинга.

- При отсутствии признаков волемической перегрузки и кардиогенного отека легких диуретики противопоказаны, так как из-за капиллярной утечки для TRALI-синдрома свойственна гиповолемия.

- Отсутствуют доказательства эффективности кортикостероидов и противовоспалительных препаратов.

- Симптоматическая терапия.

Рекомендации Международного сообщества трансфузиологов по снижению риска TRALI-синдрома:

- ограничение показаний к назначению трансфузии препаратов крови. W. Boffard et al. [9] показали, что применение рекомбинантного фактора VII у больных с тупой травмой живота уменьшило число показаний к переливанию препаратов крови и снизило частоту TRALI-синдрома с 16 до 4%;

- проведение скрининга донорской крови на наличие антител против HLA и HNA;

- исключение из числа доноров лиц, трансфузия компонентов крови которых послужила причиной TRALI-синдрома. Если у них редкая группа крови, она может использоваться для фракционирования и донации отмытых эритроцитов;

- заготовка СЗП только от доноров-мужчин. В 2003 г. Британская служба заготовки крови предложила отказаться от использования СЗП, полученной от доноров-женщин. За 5 лет число случаев TRALI-синдрома снизилось в 2,8 раза; аналогичными мерами были достигнуты положительные результаты в странах Западной Европы и США, вплоть до полного исключения этого осложнения. Эта же рекомендация содержится в Guidelines from the European Society of Anaesthesiology (2016 г.);

- использование методов лейкоредукции. Применение лейкофильтров или микрофильтров, позволяющих предотвратить HLA-аллосенсибилизацию и иммуносупрессию, а также негемолитические посттрансфузионные реакции. Однако следует знать, что лейкоцитарные фильтры могут предотвратить TRALI-синдром только у пациентов, повреждение легких которых происходит из-за агглютинации лейкоцитов донора. В большинстве случаев синдром развивается из-за антител донора к лейкоцитам реципиента. В этой ситуации фильтры бесполезны [23]. Удаление лейкоцитов из крови перед хранением или трансфузией имеет ограниченный эффект при профилактике классического TRALI-синдрома, так как в его патогенезе антитела донора играют большую роль, чем сами лейкоциты. Лейкодеплеция может уменьшить частоту отсроченного TRALI-синдрома (реанимационные больные), поскольку уменьшает содержание биологически активных веществ в препаратах крови [21];

- использование отмытых эритроцитов и безлейкоцитарной эритромаassy у пациентов с высоким риском TRALI-синдрома;

- документирование всех клинических случаев TRALI-синдрома и учет летальности.

Справедлива точка зрения С. Politis et al. [27] о том, что главной мерой профилактики TRALI-синдрома является совершенствование организации службы переливания крови. В Канаде создана TRALI Medical Review Group (TMRG) – медицинская наблюдательная группа, которая контролирует деятельность службы переливания крови и внедряет вышеизложенные принципы профилактики синдрома. Благодаря ее усилиям отмечена позитивная тенденция: если в 2016 г. было зарегистрировано 57 случаев TRALI-синдрома, то в 2007 г. всего 24, т. е. отмечено снижение в 2,4 раза [30].

Таким образом, в настоящее время проблема TRALI-синдрома может быть вполне успешно решена при условии его своевременной диагностики и хорошо отлаженной службы переливания крови.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аппалун М. В., Рогачевский О. В., Федорова Т. А. и др. Анализ случаев острого трансфузионного повреждения легких после переливания донорской плазмы в акушерской практике // *Анестезиология и реаниматология*. – 2010. – № 6. – С. 51-55.
2. Афонин А. Н., Мороз В. В., Карпун Н. А. Острое повреждение легких, ассоциированное с трансфузией, у кардиохирургических больных // *Общая реаниматология*. – 2008. – № 3. – С. 23-29.
3. Жибурт Е. Б., Протопопова Е. Б., Губанова М. Н. и др. Циркуляторная перегрузка – «новое» осложнение переливания крови // *Трансфузиология*. – 2016. – № 3. – С. 75-89.

REFERENCES

1. Appalun M.V., Rogachevskiy O.V., Fedorova T.A. et al. Analysis of cases of transfusion-related acute lung injury after transfusion of donor plasma in the obstetric practice. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2010, no. 6, pp. 51-55. (In Russ.)
2. Afonin A.N., Moroz V.V., Karpun N.A. Transfusion-related acute lung injury in patients undergoing cardiac surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2008, no. 3, pp. 23-29. (In Russ.)
3. Zhiburt E.B., Protopopova E.B., Gubanov M.N. et al. Circulatory overload – a new complication of blood transfusion. *Transfuziologiya*, 2016, no. 3, pp. 75-89. (In Russ.)

4. Мравян С. Р., Петрухин В. А., Головин А. А. и др. TRALI-синдром (этиология, патогенез, лечение) // Российский вестник акушерства и гинекологии. - 2014. - № 2. - С. 104-106.
5. Падалко А. А., Жежер А. А., Ващук Ф. С. и др. TRALI-синдром в акушерстве // Медицина неотложных состояний. - 2016. - № 3. - С. 101-107.
6. Andreu G., Boudjedir K., Muller J. Y. et al. Analysis of transfusion-related acute lung injury and possible transfusion-related acute lung injury reported to the french hemovigilance network from 2007 to 2013 // *Transfus Med. Rev.* - 2018. - Jan. - P. 16-27.
7. Barnard R. Indiscriminate Transfusion: A critique of case reports illustrating hypersensitivity reaction // *NY State J. Med.* - 1951. - № 51. - P. 2399-2402.
8. Beck T. N., Young N. G., Erickson M. L. et al. Rare antibody-associated hemolytic transfusion reaction and transfusion-related acute lung injury: a case report // *BMC Surg.* - 2017. - Apr 26. - Vol. 17, № 1. - P. 48.
9. Boffard K. D., Riou B., Warren B. et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials // *J. Trauma.* - 2005. - № 59. - P. 8-15.
10. Cajic O., Rana R., Winters J. I. et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill. Prospective nested case-control study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - 176. - P. 886-891.
11. Chaz B. H., Stowell S. R., Hillyer C. D. Transfusion-related acute lung injury: From bedside to bench and bac // *Blood.* - 2011. - № 117. - P. 1463-1471.
12. Cho M. S., Sharma S. Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI) // *Transfusion.* - StatPearls Publishing. - 2018. - Dec 26 Treasure Island (FL). - P. 33-37.
13. He R., Li L., Kong Y. et al. Preventing murine transfusion-related acute lung injury by expansion of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Tregs using IL-2/anti-IL-2 complexes // 2019. - Feb. - № 59. - P. 534-544.
14. Jaworski K., Maślanka K., Jakimiuk A. et al. Transfusion-related acute lung injury in a young woman with ectopic pregnancy – case report and literature review // *Ginekolog. Pol.* - 2016. - № 3. - P. 231.
15. Khan H., Belsher J., Yilmaz M. et al. Fresh frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients // *Chest.* - 2007. - № 131. - P. 1308-1314 (ARDS).
16. Kopko P. M. Leukocyte antibodies and biologically active mediators in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury // *Curr. Hematol. Rep.* - 2004. - № 3. - P. 456-461.
17. Lieberman L., Petraszko T., Yi Q. L. et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature // *Transfusion.* - 2014. - Jan. - P. 57-64.
18. Lorello G. R., Alam A. Perioperative transfusion-related acute lung injury // *Int. Anesthesiol. Clin.* - 2018. - Winter. - P. 47-67.
19. Marik P. E., Howard L. C. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition // *Crit. Care Med.* - 2008. - Vol. 36, № 11. - P. 3080-3084.
20. Muller M. C., Juffermans N. P. Transfusion-related acute lung injury: A preventable syndrome? // *Exp. Rev. Hematol.* - 2012. - № 5. - P. 97-106.
21. Netzer G., Shah C. V., Iwashyna T. J. et al. Association of red cell transfusion with mortality in patients with acute lung injury // *Chest.* - 2007. - № 132. - P. 1116-1123.
22. Nguyen X. D., Schulze T. J., Bugert P. et al. Granulocyte antibodies in male blood donors: can they trigger transfusion-related acute lung injury? // *Transfusion.* - 2018. - Vol. 58, № 8. - P. 1894-1901.
23. Nickson C. TRALI // *Life in the Fast Lane.* - <https://lifeinthefastlane.com/-2016/-June-27>.
24. Peak D. K., Davis W. T., Walton S. B. Late presentation of transfusion-related acute lung injury in the emergency department // *Clin. Pract. Cases. Emerg. Med.* - 2019. - Jan 7. - P. 33-35.
25. Peters A. L., van de Weerd E. K., Prinsze F. et al. Donor characteristics do not influence transfusion-related acute lung injury incidence in a secondary analysis of two case-control studies // *Transfus. Clin. Biol.* - 2019. - Feb. - P. 10-17.
26. Phillipps E., Fleischner F. G. Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without over-loading the circulation // *Dis. Chest.* - 1966. - Vol. 50, № 6. - P. 619-623.
27. Politis C., Wiersum J. C., Richardson C. et al. The international haemovigilance network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: Technical issues and results // *Vox. Sang.* - 2016. - № 111. - P. 409-417.
4. Mravyan S.R., Petrukhin V.A., Golovin A.A. et al. TRALI-syndrome (etiology, pathogenesis, treatment). *Rossiyskiy Vestnik Akusherstva i Ginekologii*, 2014, no. 2, pp. 104-106. (In Russ.)
5. Padalko A.A., Zhezher A.A., Vashchuk F.S. et al. TRALI-syndrome in obstetrics. *Meditsina Neotlozhnykh. Sostoyaniy*, 2016, no. 3, pp. 101-107. (In Russ.)
6. Andreu G., Boudjedir K., Muller J.Y. et al. Analysis of transfusion-related acute lung injury and possible transfusion-related acute lung injury reported to the french hemovigilance network from 2007 to 2013. *Transfus Med. Rev.*, 2018, Jan, pp. 16-27.
7. Barnard R. Indiscriminate Transfusion: A critique of case reports illustrating hypersensitivity reaction. *NY State J. Med.*, 1951, no. 51, pp. 2399-2402.
8. Beck T.N., Young N.G., Erickson M.L. et al. Rare antibody-associated hemolytic transfusion reaction and transfusion-related acute lung injury: a case report. *BMC Surg.*, 2017, Apr. 26. vol. 17, no. 1, pp. 48.
9. Boffard K.D., Riou B., Warren B. et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J. Trauma*, 2005, no. 59, pp. 8-15.
10. Cajic O., Rana R., Winters J.I. et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill. Prospective nested case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 176, pp. 886-891.
11. Chaz B.H., Stowell S.R., Hillyer C.D. Transfusion-related acute lung injury: From bedside to bench and back. *Blood*, 2011, no. 117, pp. 1463-1471.
12. Cho M.S., Sharma S. Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI). *Transfusion.* StatPearls Publishing. 2018, Dec 26, Treasure Island (FL). pp. 33-37.
13. He R., Li L., Kong Y. et al. Preventing murine transfusion-related acute lung injury by expansion of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Tregs using IL-2/anti-IL-2 complexes. 2019, Feb. no. 59, pp. 534-544.
14. Jaworski K., Maślanka K., Jakimiuk A. et al. Transfusion-related acute lung injury in a young woman with ectopic pregnancy – case report and literature review. *Ginekolog. Pol.*, 2016, no. 3, pp. 231.
15. Khan H., Belsher J., Yilmaz M. et al. Fresh frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest*, 2007, no. 131, pp. 1308-1314 (ARDS).
16. Kopko P.M. Leukocyte antibodies and biologically active mediators in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. *Curr. Hematol. Rep.*, 2004, no. 3, pp. 456-461.
17. Lieberman L., Petraszko T., Yi Q.L. et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature. *Transfusion*, 2014, Jan, pp. 57-64.
18. Lorello G.R., Alam A. Perioperative transfusion-related acute lung injury. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 2018, Winter, pp. 47-67.
19. Marik P.E., Howard L.C. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 11, pp. 3080-3084.
20. Muller M.C., Juffermans N.P. Transfusion-related acute lung injury: A preventable syndrome? *Exp. Rev. Hematol.*, 2012, no. 5, pp. 97-106.
21. Netzer G., Shah C.V., Iwashyna T.J. et al. Association of red cell transfusion with mortality in patients with acute lung injury. *Chest*, 2007, no. 132, pp. 1116-1123.
22. Nguyen X.D., Schulze T.J., Bugert P. et al. Granulocyte antibodies in male blood donors: can they trigger transfusion-related acute lung injury? *Transfusion*, 2018, vol. 58, no. 8, pp. 1894-1901.
23. Nickson C. TRALI. *Life in the Fast Lane.* <https://lifeinthefastlane.com/-2016/-June-27>.
24. Peak D.K., Davis W.T., Walton S.B. Late presentation of transfusion-related acute lung injury in the emergency department. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.*, 2019, Jan 7, pp. 33-35.
25. Peters A.L., van de Weerd E.K., Prinsze F. et al. Donor characteristics do not influence transfusion-related acute lung injury incidence in a secondary analysis of two case-control studies. *Transfus. Clin. Biol.*, 2019, Feb., pp. 10-17.
26. Phillipps E., Fleischner F.G. Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without over-loading the circulation. *Dis. Chest*, 1966, vol. 50, no. 6, pp. 619-623.
27. Politis C., Wiersum J.C., Richardson C. et al. The international haemovigilance network database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: Technical issues and results. *Vox. Sang.*, 2016, no. 111, pp. 409-417.

28. Popovsky M. A., Moore S. B. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury // *Transfusion*. – 1985. – № 25. – P. 573-577.
29. Rebetz J., Semple J. W., Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury // *Transfus Med. Hemother.* – 2018. – Oct. – P. 290-298.
30. Saidenberg E., Petraszko T., Semple E. et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A Canadian blood services research and development symposium // *Transfus Med. Rev.* – 2010. – № 24 (4). – P. 305-324.
31. Sandler S. G., Han S., Langeberg A. et al. Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome // *Transfusion*. – 2017. – Dec. 57 (12). – P. 2942-2945.
32. Silliman C. C., Bjornsen A. J., Wyman T. H. et al. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model // *Transfusion*. – 2003. – № 43. – P. 633-640.
33. Skeate R. C., Eastlund T. Distinguishing between transfusion-related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload // *Curr. Opin. Hematol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 682-687.
34. Toy P., Gajic O., Bacchetti P. et al. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Incident and Risk Factors // *Blood*. – 2012. – № 119. – P. 1757-1767.
35. Toy P., Popovsky M. A., Abraham E. et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review // *Crit. Care Med.* – 2005. – № 33. – P. 721-726.
36. Warkentin T. E., Greinacher F., Bux J. The transfusion-related acute lung injury controversy: Lessons from heparin-induced thrombocytopenia // *Transfusion*. – 2015. – № 55. – P. 1128-1134.
37. Wedermann H. P., Wheeler A. P. et al. National Heart, Lung and Blood Institute. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № 354. – P. 2564-2575.
38. Win N., Chapman C. E., Bowles K. M. How much residual plasma may cause TRALI? // *Transf. Med.* – 2008. – № 18. – P. 276-280.
39. Wolf C. F., Canale V. C. Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HLA incompatible blood transfusion: report of a case and review of the literature // *Transfusion*. – 1976. – № 16. – P. 135.
28. Popovsky M.A., Moore S.B. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 1985, no. 25, pp. 573-577.
29. Rebetz J., Semple J.W., Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med. Hemother.*, 2018, Oct. pp. 290-298.
30. Saidenberg E., Petraszko T., Semple E. et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A Canadian blood services research and development symposium. *Transfus Med. Rev.*, 2010, no. 24 (4), pp. 305-324.
31. Sandler S.G., Han S., Langeberg A. et al. Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome. *Transfusion*, 2017, Dec., 57(12), pp. 2942-2945.
32. Silliman C.C., Bjornsen A.J., Wyman T.H. et al. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion*, 2003, no. 43, pp. 633-640.
33. Skeate R.C., Eastlund T. Distinguishing between transfusion-related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr. Opin. Hematol.*, 2007, vol. 14, pp. 682-687.
34. Toy P., Gajic O., Bacchetti P. et al. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Incident and Risk Factors. *Blood*, 2012, no. 119, pp. 1757-1767.
35. Toy P., Popovsky M.A., Abraham E. et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit. Care Med.*, 2005, no. 33, pp. 721-726.
36. Warkentin T. E., Greinacher F., Bux J. The transfusion-related acute lung injury controversy: Lessons from heparin-induced thrombocytopenia. *Transfusion*, 2015, no. 55, pp. 1128-1134.
37. Wedermann H.P., Wheeler A.P. et al. National Heart, Lung and Blood Institute. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.*, 2006, no. 354, pp. 2564-2575.
38. Win N., Chapman C.E., Bowles K.M. How much residual plasma may cause TRALI? *Transf. Med.*, 2008, no. 18, pp. 276-280.
39. Wolf C.F., Canale V.C. Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HLA incompatible blood transfusion: report of a case and review of the literature. *Transfusion*, 1976, no. 16, pp. 135.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Неймарк Михаил Израилевич**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий
 кафедрой анестезиологии, реаниматологии и клинической
 фармакологии с курсом ДПО.
 656038, г. Барнаул, просп. им. В. И. Ленина, д. 40.
 E-mail: mineimark@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:**Mikhail I. Neymark**

Altai State Medical University,
 Doctor of Medical Sciences,
 Professor, Head of Anesthesiology,
 Intensive Care and Clinical Pharmacology Department
 with Professional Development Unit.
 40, Lenina Ave., Barnaul, 656038.
 Email: mineimark@mail.ru



ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ И ИНФАРКТ МИОКАРДА

В. В. ЛОМИВОРОТОВ, В. Н. ЛОМИВОРОТОВ

ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

Периоперационный инфаркт миокарда (ИМ) является самым грозным осложнением некардиохирургических вмешательств, ассоциирующимся с высокой послеоперационной летальностью. К основным факторам риска, ответственным за развитие данного осложнения, относят сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы, а также интраоперационную артериальную гипотензию и тахикардию. Диагностика ИМ в послеоперационном периоде сложна в связи с невыраженным болевым синдромом вследствие введения анальгетиков и отсутствием рутинного мониторинга уровня тропонина. Поддержание баланса между доставкой и потреблением кислорода миокардом является ключевым фактором профилактики данного осложнения.

Ключевые слова: периоперационный инфаркт миокарда, повреждение миокарда, тропонин, бета-адреноблокаторы

Для цитирования: Ломиворотов В. В., Ломиворотов В. Н. Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 51-56. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56

PERI-OPERATIVE INJURY AND MYOCARDIAL INFARCTION

V. V. LOMIVOROTOV, V. N. LOMIVOROTOV

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

Peri-operative myocardial infarction (MI) is the most severe complication of non-cardiac surgery associated with a high post-operative mortality rate. The main risk factors responsible for the development of this complication include concurrent cardiovascular pathology, as well as intra-operative hypertension and tachycardia. Diagnosis MI in the postoperative period is complicated due to an insignificant pain syndrome because of administration of analgesics and the lack of routine monitoring of troponin levels. Maintaining a balance between myocardial oxygen delivery and consumption is a key factor in the prevention of this complication.

Key words: peri-operative myocardial infarction, myocardial injury, troponin, beta-blocking agent

For citations: Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N. Peri-operative injury and myocardial infarction. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 51-56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56

Благодаря бурному развитию медицинских технологий за последние 40 лет интраоперационная летальность при некардиохирургических вмешательствах значительно снизилась, составляя на сегодняшний день тысячные доли процента [21]. Тем не менее послеоперационная летальность, оцениваемая как смерть в течение 30 дней после операции, остается на достаточно высоком уровне, составляя, по данным эпидемиологических исследований, в среднем 2–3% [17, 20]. Если бы в структуре летальности смерть в течение тридцати послеоперационных дней выделялась как отдельная причина, то она бы заняла третье место после болезней сердца и онкологии [4]. И хотя периоперационные кардиальные осложнения занимают далеко не первое место в структуре периоперационных осложнений, именно они ответственны за половину всех летальных исходов в периоперационном периоде, а также способствуют увеличению длительности госпитализации и стоимости лечения [17]. Наиболее грозным периоперационным кардиальным осложнением является развитие инфаркта миокарда (ИМ), который встречается от 2 до 6% [8]. В большом эпидемиологическом исследовании (8 351 больной, подвергшийся некардиохирургическим вмешательствам) 30-дневная летальность у пациентов с развитием ИМ составила 11% [12].

Цель лекции – обобщение последних данных, касающихся факторов риска, профилактики, диагностики и лечения периоперационного повреж-

дения и ИМ при некардиохирургических вмешательствах.

Факторы риска кардиальных осложнений

Существует множество факторов риска развития периоперационных кардиальных осложнений. Условно они могут быть разделены на предоперационные (пациент-связанные), интра- и послеоперационные (табл. 1). Среди предоперационных факторов большое значение имеют различные сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, почечная дисфункция, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и т. д.), а также острые ситуации в ближайшем прошлом (ИМ, имплантация стента, травмы, инсульт). Необходимость отмены двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) после имплантации стентов с лекарственным покрытием перед оперативным вмешательством может привести к тромбозу стента с последующим развитием ИМ. В свою очередь выполнение операции на фоне ДАТ способствует развитию кровотечения. Среди интраоперационных факторов ведущую роль в развитии кардиальных осложнений играет тахикардия вследствие чрезмерной активации симпатической нервной системы. Развитие системного воспалительного ответа, гиперкоагуляционного статуса и гипотермии также способствует развитию неблагоприятного исхода. Кроме того, по данным исследования POISE-2,

Таблица 1. Факторы риска кардиальных осложнений при некардиохирургических вмешательствах**Table 1. Risk factors of cardiac injury in non-cardiac interventions**

Предоперационные
Возраст более 45 лет
Мужской пол
Хронические заболевания
Острые состояния в ближайшем прошлом
- имплантация стента (менее 12 мес.)
- перелом шейки бедра
Инфаркт миокарда (менее 3 мес.)
Интраоперационные и послеоперационные
Гипотензия
Тахикардия
Гипотермия
Гипоксемия
Кровотечение
Гиперкоагуляция
Боль

включившего 10 100 пациентов, подвергнутых некардиохирургическим вмешательствам, ведущая роль в развитии периоперационного ИМ отводится кровотечению и гипотензии [11]. Так, показано, что даже кратковременное (в течение 1–5 мин) пребывание пациента в зоне сниженного среднего артериального давления (менее 75 мм рт. ст.) предрасполагает его к развитию миокардиального повреждения и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [23]. Послеоперационные факторы риска кардиальных осложнений в основном сходны с интраоперационными.

Если говорить о предоперационном прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений, то на сегодняшний день наибольшее распространение в клинической практике получила модифицированная шкала кардиального риска (RCRI) [19], которая позволяет рассчитать риск неблагоприятного исхода (ИМ, остановка сердца, 30-дневная летальность) после некардиохирургических вмешательств. Эта шкала включает 6 факторов риска (ишемическая болезнь сердца в анамнезе, цереброваскулярное заболевание, застойная сердечная недостаточность, инсулинзависимый сахарный диабет, предоперационный креатинин > 177 мкмоль/л, хирургия высокого риска: интраперитонеальная, внутригрудная, супраингвинальные сосудистые вмешательства), каждому из которых присваивается 1 балл. При наличии хотя бы одного фактора риска вероятность неблагоприятного исхода составляет 6% (табл. 2). Однако данная шкала не может определить риск у пациентов, которым выполняют экстренные некардиохирургические вмешательства. Кроме того, риск развития осложнений, рассчитанный по данной шкале, на 50% меньше, чем описан в более поздних когортных исследованиях [10].

Диагностика повреждения и инфаркта миокарда

Согласно четвертой дефиниции ИМ, выделяют 5 его типов [22]:

Таблица 2. Количество баллов по шкале RCRI и риска неблагоприятного исхода [18]**Table 2. Number of RCRI scores and the risk of unfavorable outcomes [18]**

Общее количество баллов	Риск, %	95%-ный ДИ
0	3,9	2,8–5,4%
1	6,0	4,9–7,4%
2	10,1	8,1–12,6%
≥ 3	15,0	11,1–20,0%

Примечание: RCRI – модифицированная шкала кардиального риска; ДИ – доверительный интервал

I тип: спонтанный ИМ [тромбоз коронарной артерии (КА)],

II тип: ИМ в связи с ишемическим дисбалансом,

III тип: ИМ, приведший к смерти, при недоступности биомаркеров (не успели взять кровь для определения или в крови маркеры еще не появились),

IV тип: ИМ, связанный со стентом,

- тип А – ИМ, связанный с процедурой чрескожного коронарного вмешательства,

- тип В – ИМ, связанный с тромбозом стента,

- тип С – ИМ, связанный с рестенозом стента.

V тип: ИМ, связанный с операцией аортокоронарного шунтирования.

Анестезиологи, обеспечивающие некардиохирургические вмешательства, наиболее часто сталкиваются с ИМ I и II типов. При наличии у пациента нестабильной атеросклеротической бляшки в просвете КА и воздействии факторов операционного стресса (развитие гипо- или гипертензии, тахикардии, гиперкоагуляции) может произойти ее разрыв или изъязвление с последующим тромбозом КА (ИМ I типа). В случае полного перекрытия просвета КА на электрокардиограмме регистрируется повышение сегмента ST выше изоэлектрической линии (ИМ I типа с подъемом сегмента ST); если просвет закрывается лишь частично, то диагностируется ИМ I типа без подъема сегмента ST.

Основным патофизиологическим механизмом, ответственным за развитие ИМ II типа, является нарушение баланса между доставкой и потреблением кислорода миокардом. Нарушение доставки может быть обусловлено сужением КА вследствие атеросклеротической бляшки, но также может быть вызвано спазмом КА. Дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода может возникнуть и при интактных КА.

Принципиальным отличием последней, четвертой дефиниции ИМ от третьей дефиниции является выделение в отдельную форму перипроцедурального повреждения миокарда, которое не сопровождается другими ишемическими проявлениями (болевого синдром, характерные изменения на ЭКГ, эхокардиографические изменения). Выделение повреждения миокарда в отдельную нозологическую форму обусловлено появлением новых данных о том, что даже изолированное увеличение

концентрации тропонина имеет неблагоприятное прогностическое значение. В проспективное международное когортное исследование было включено 21 842 пациента, подвергнутых некардиохирургическим вмешательствам [6]. С целью оценки прогностической значимости изолированного повреждения миокарда на клинические исходы в послеоперационном периоде оценивалась концентрация тропонина Т. Результаты исследования показали, что летальность в группе с увеличением уровня тропонина в сочетании с другими признаками ишемии (классический ИМ) составила 8,5%. У пациентов с изолированным увеличением уровня тропонина без признаков ишемии летальность составила 2,9%, в то время как у пациентов без ишемии и увеличения тропонина – лишь 0,6%. Следует отметить, что среди пациентов с уровнем тропонина Т в послеоперационном периоде более 1 000 нг/л 30-дневная летальность составила 29,6%. Таким образом, изолированное повреждение миокарда, которое может быть диагностировано только путем определения кардиоспецифических маркеров, также является прогностически значимым и требует лечения с целью снижения смертности в послеоперационном периоде. Именно в связи с вышеуказанными фактами Канадское общество кардиологов рутинно рекомендует измерение концентрации тропонина у пациентов старше 45 лет с факторами риска либо у всех больных старше 65 лет после некардиохирургических вмешательств [13].

Согласно четвертой дефиниции ИМ, термин «миокардиальное повреждение» рекомендуется использовать тогда, когда выявляется содержание тропонина в крови, превышающее 99-й перцентиль верхнего референсного предела («upper reference limit» – URL). Миокардиальное повреждение считают острым, если определяется повышение и/или снижение уровня тропонина, т. е. имеется динамика.

Для диагностики ИМ, наряду с увеличением плазменной концентрации тропонина (> 99 перцентиля), необходимо наличие одного из нижеследующих признаков:

- 1) симптомы ишемии,
- 2) изменение сегмента ST-, Т-волны, новая блокада левой ножки пучка Гиса,
- 3) Q-зубец на ЭКГ,
- 4) новые зоны гипо-, акинеза,
- 5) выявление интракоронарного тромба при проведении коронарографии.

К сожалению, у пациентов после некардиохирургических вмешательств диагностика ИМ может быть сопряжена с определенными трудностями. Дело в том, что основной признак ишемии – болевой синдром – может отсутствовать в связи с применением наркотических и ненаркотических анальгетиков. Отказ от рутинного выполнения электрокардиографического и эхокардиографического исследования в послеоперационном периоде даже у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы не позволяет своев-

ременно установить диагноз ИМ. В результате до 80% случаев периоперационных инфарктов может быть не диагностировано.

Профилактика периоперационного повреждения и инфаркта миокарда

Учитывая ведущую роль ишемической болезни сердца в генезе периоперационных кардиальных осложнений, логичным было бы предположить, что коррекция стенозов КА будет способствовать снижению риска ИМ. Тем не менее, учитывая существующие на сегодняшний день данные, выполнение коронарной реваскуляризации перед некардиохирургическим вмешательством с целью снижения периоперационных кардиальных осложнений не показано (класс доказательности III; уровень доказательности В). Реваскуляризация перед некардиохирургическим вмешательством рекомендуется, если к ней есть показания в соответствии с современными клиническими рекомендациями (класс доказательности I; уровень доказательности С) [15].

На сегодняшний день эффективным способом профилактики кардиальных осложнений является поддержание баланса между доставкой и потреблением кислорода миокардом. С этой целью в практике анестезиолога-реаниматолога широко используются бета-адреноблокаторы, обладающие рядом положительных свойств в отношении миокарда. Однако следует отметить, что их назначение должно быть строго дифференцировано и зависеть от конкретной клинической ситуации. Периоперационный прием бета-блокаторов нужно продолжать тем пациентам, которые их получали перед операцией. При назначении бета-блокаторов в послеоперационном периоде целесообразно руководствоваться клинической картиной (гипотензия, брадикардия, кровотечение) независимо от применяемого агента. Если пациент не получал бета-адреноблокаторы до операции, то назначать их в день операции нельзя, поскольку это может увеличить риск летального исхода за счет развития периоперационной гипотензии [15].

Что касается выбора метода анестезии у пациентов при некардиохирургических вмешательствах, то использование как ингаляционной, так и тотальной внутривенной анестезии является целесообразным (класс доказательности IIa; уровень доказательности А) [15]. Тем не менее выбор метода анестезии определяется другими, не связанными с профилактикой ишемии и ИМ факторами, поскольку ни одно крупное исследование не показало благоприятного влияния того или иного метода анестезии на развитие кардиальных осложнений.

Назначение аспирина и альфа2-агонистов также не показало эффективности в плане снижения периоперационных сердечно-сосудистых осложнений [9, 11]. Более того, профилактическое введение этой группы препаратов сопровождалось увеличением частоты гипотензии, явившейся предиктором развития ИМ, в исследовании POISE-2 [11] (табл. 3).

Таблица 3. Вмешательства, не рекомендуемые с целью снижения сердечно-сосудистых осложнений при некардиохирургических вмешательствах

Table 3. Interventions which are not recommended in order to reduce the frequency of cardiovascular complications in non-cardiac surgery

Инициация бета-адреноблокаторов в день операции
Назначение агонистов альфа2-адренорецепторов
Инициация и продолжение приема аспирина у пациентов без стентирования коронарных артерий в анамнезе
Профилактическое внутривенное введение нитроглицерина
Реваскуляризация коронарных артерий перед некардиохирургическим вмешательством

Говоря о возможности профилактики кардиальных осложнений при некардиохирургических вмешательствах, нельзя не остановиться на применении фосфокреатина (ФКр). ФКр является ключевым компонентом внутриклеточной системы, ответственной за транспорт высокоэнергетических фосфатов от места их производства к месту утилизации, а его нормальная концентрация необходима для нормального функционирования кардиомиоцитов. Результаты недавнего метаанализа показали, что введение экзогенного ФКр у пациентов с кардиальной патологией способствует снижению летальности и осложнений по сравнению с контрольной группой (61/1 731 (3,5%) против 177/1 667 (10,6%); ОШ 0,71, 95%-ный ДИ 0,51–0,99; $P = 0,04$) [2, 18]. Тем не менее требуется проведение дальнейших исследований у пациентов, подвергнутых некардиохирургическим вмешательствам, с целью получения данных о безопасности и эффективности применения данного препарата для профилактики кардиальных осложнений.

Лечение периоперационного повреждения и инфаркта миокарда

Учитывая отрицательную прогностическую значимость изолированного увеличения концентрации тропонина в послеоперационном периоде, логичным является вопрос об эффективных методах лечения данного состояния. Принимая во внимание тот факт, что пациенты с периоперационным повреждением миокарда имеют высокий риск тромботических осложнений [5], обоснованным является назначение таким пациентам препаратов, обладающих антикоагулянтными свойствами. Дабигатран является прямым пероральным ингибитором тромбина, назначаемым для профилактики венозной тромбоэмболии в послеоперационном периоде [14]. Международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MANAGE, результаты которого опубликованы в журнале Lancet в прошлом году, стало первым исследованием, посвященным терапии периоперационного повреждения миокарда [7]. В исследование MANAGE были включены пациенты старше 45 лет, подвергнутые некардиохирургическим вмешательствам и име-

ющие периоперационное повреждение миокарда. Пациенты были рандомизированы на две группы (1 : 1). В исследуемой группе ($n = 877$) больные получали перорально 110 мг дабигатрана два раза в день, в контрольной ($n = 877$) – плацебо в течение максимум двух лет после операции. Первичной конечной точкой (эффективность вмешательства) было развитие больших сосудистых осложнений (комбинированный исход: сосудистая смертность, нефатальный ИМ, негеморрагический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутация, симптоматическая венозная тромбоэмболия). Первичной конечной точкой по безопасности являлось развитие жизнеугрожающих аритмий. Комбинированный исход по эффективности был достоверно лучше при применении дабигатрана, чем при терапии плацебо (97 (11%) из 877 пациентов по сравнению со 133 (15%) из 877 пациентов; риск опасности (HR) 0,72, 95%-ный ДИ 0,55–0,93; $p = 0,0115$ соответственно). Первичный исход по безопасности между группами достоверно не различался – 29 (3%) пациентов в группе дабигатрана и 31 (4%) пациент в группе плацебо (HR 0,92, 95%-ный ДИ 0,55–1,53; $p = 0,76$). Тем не менее данное исследование имело ряд ограничений в связи с тем, что оно прекращено досрочно (низкий темп набора, остановка финансирования). Кроме того, 46% пациентов в группе дабигатрана и 43% пациентов в группе плацебо прекратили прием препарата досрочно.

Что касается лечения периоперационного ИМ без подъема сегмента ST, то его терапия должна основываться на современных рекомендациях [3]. При отсутствии противопоказаний (явления острой сердечной недостаточности, наличие полной или неполной атриовентрикулярной блокады) пациенту должны быть назначены бета-адреноблокаторы (при наличии противопоказаний к ним – кальциевые блокаторы) (класс рекомендаций I, уровень рекомендаций A). Кроме того, пациентам должны быть назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, а также ДАТ (класс рекомендаций I, уровень рекомендаций A).

При развитии ИМ с подъемом сегмента ST должна выполняться ангиопластика со стентированием КА (< 120 мин после появления симптомов) или фибринолитическая терапия (при отсутствии возможности выполнить стентирование в течение 120 мин) [1, 16].

Заключение

Периоперационное повреждение и ИМ являются грозными кардиальными осложнениями при некардиохирургических вмешательствах, способствующими увеличению послеоперационной летальности. Контроль основных интра- и послеоперационных факторов, ответственных за развитие ишемии, является первостепенной задачей для анестезиолога. У большинства пациентов с периоперационным ИМ отсутствуют симптомы ишемии, что указывает на

целесообразность мониторинга уровня тропонина в послеоперационном периоде, особенно у больных высокого риска (пациенты старше 65 лет или старше 45 лет с ишемической болезнью сердца в

анамнезе, атеросклерозом периферических артерий, инсультом). Соблюдение современных рекомендаций по ведению пациентов с ИМ улучшает клинические исходы.

Конфликт интересов. Ломиворотов В. В. получал гонорары за чтение лекций и оплату поездок на конференции от компании Alfagma.

Conflict of Interests. Lomivorotov V. V. received remuneration for lectures and compensation of travel expenses by Alfagma.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев В. Л., Семенихин А. А., Грачев Н. И. и др. Проспективное исследование однолетних клинических результатов использования коронарного стента «Калипсо» у пациентов с острым коронарным синдромом // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 44–49.
2. Ломиворотов В. В., Абубакиров М. Н., Фоминский Е. В. и др. Кардиопротективные эффекты фосфокреатина // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 74–80.
3. Amsterdam E. A., Wenger N. K., Brindis R. G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 24. – P. 139–228.
4. Bartels K., Karhausen J., Clambey E. T. et al. Perioperative organ injury // Anesthesiology. – 2013. – Vol. 119, № 6. – P. 1474–1489.
5. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M. T. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes // Anesthesiology. – 2014. – Vol. 120, № 3. – P. 564–578.
6. Devereaux P. J., Biccard B. M., Sigamani A. et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 16. – P. 1642–1651.
7. Devereaux P. J., Duceppe E., Guyatt G. et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial // Lancet. – 2018. – Vol. 391. – P. 2325–2334.
8. Devereaux P. J., Goldman L., Cook D. J. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk // CMAJ. – 2005. – Vol. 173, № 6. – P. 627–634.
9. Devereaux P. J., Mrkobrada M., Sessler D. I. et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 16. – P. 1494–1503.
10. Devereaux P. J., Sessler D. I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373, № 23. – P. 2258–2269.
11. Devereaux P. J., Sessler D. I., Leslie K. et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 16. – P. 1504–1513.
12. Devereaux P. J., Xavier D., Pogue J. et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154, № 8. – P. 523–528.
13. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // Can. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17–32.
14. Eriksson B. I., Dahl O. E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 949–956.
15. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 22. – P. e77–e137.

REFERENCES

1. Vorobiev V.L., Semnikhin A.A., Grachev N.I. et al. The prospective trial of one-year clinical outcomes of using Colipso coronary stent in the patients with acute coronary syndrome. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokirurgiya*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 44–49. (In Russ.)
2. Lomivorotov V.V., Abubakirov M.N., Fominskiy E.V. et al. Cardioprotective effects of phosphocreatine *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 74–80. (In Russ.)
3. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, no. 24, pp. 139–228.
4. Bartels K., Karhausen J., Clambey E.T. et al. Perioperative organ injury. *Anesthesiology*, 2013, vol. 119, no. 6, pp. 1474–1489.
5. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*, 2014, vol. 120, no. 3, pp. 564–578.
6. Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A. et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*, 2017, vol. 317, no. 16, pp. 1642–1651.
7. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G. et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018, vol. 391, pp. 2325–2334.
8. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*, 2005, vol. 173, no. 6, pp. 627–634.
9. Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I. et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 16, pp. 1494–1503.
10. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 373, no. 23, pp. 2258–2269.
11. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K. et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 16, pp. 1504–1513.
12. Devereaux P.J., Xavier D., Pogue J. et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2011, vol. 154, no. 8, pp. 523–528.
13. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can. J. Cardiol.*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17–32.
14. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007, vol. 370, pp. 949–956.
15. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, no. 22, pp. e77–e137.

16. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119–177.
17. International Surgical Outcomes Study Group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low, middle and high income countries // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 117, № 5. – P. 601–609.
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 637–646.
19. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, № 10. – P. 1043–1049.
20. Pearse R. M., Moreno R. P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 1059–1065.
21. Sessler D. I. Lost in Translation: The 2016 John W. Severinghaus Lecture on Translational Research // *Anesthesiology.* – 2017. – Vol. 126, № 6. – P. 995–1004.
22. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231–2264.
23. Walsh M., Devereaux P. J., Garg A. X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 119, № 3. – P. 507–515.
16. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2018, vol. 39, no. 2, pp. 119-177.
17. International Surgical Outcomes Study Group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low, middle and high income countries. *Br. J. Anaesth.*, 2016, vol. 117, no. 5, pp. 601-609.
18. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 637-646.
19. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 10, pp. 1043-1049.
20. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*, 2012, vol. 380, pp. 1059-1065.
21. Sessler D.I. Lost in Translation: The 2016 John W. Severinghaus Lecture on Translational Research. *Anesthesiology*, 2017, vol. 126, no. 6, pp. 995-1004.
22. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 72, no. 18, pp. 2231-2264.
23. Walsh M., Devereaux P.J., Garg A.X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 2013, vol. 119, no. 3, pp. 507-515.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Тел.: 8(383) 292-41-03.
E-mail: vvlom@mail.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, руководитель центра
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: vvlom@mail.ru

Ломиворотов Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор учебного центра.
E-mail: v_lomivorotov@meshalkin.ru

FOR CORRESPONDENCE:

E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology,
15, Rechkunovskaya st., Novosibirsk, 630055
Phone: +7 (383) 292-41-03.
Email: vvlom@mail.ru

Vladimir V. Lomivorotov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Correspondent Member of RAS,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Center.
Email: vvlom@mail.ru

Vladimir N. Lomivorotov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Training Center.
Email: v_lomivorotov@meshalkin.ru



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ: ЧТО НОВОГО?

И. А. КОЗЛОВ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, РФ

Лекция посвящена современному состоянию проблемы фармакологической кардиопротекции у больных высокого кардиального риска как в некардиальной хирургии, так и при операциях на сердце с искусственным кровообращением. Рассмотрены основные этиопатогенетические механизмы ишемически реперфузионного повреждения миокарда. Проанализированы возможные механизмы кардиопротекции при использовании ингаляционных анестетиков, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, статинов, нитратов, α_2 -агонистов, ангибиторов ангиотензин-превращающего фермента и сартанов, левосимендана, фосфокреатина и глюкозо-инсулин-калиевой смеси. Рассмотрена новая научная информация, включая метаанализы последних лет и обширные рандомизированные исследования, по анализу эффективности указанных лекарственных средств. Приведены современные клинические рекомендации по использованию мер фармакологической кардиопротекции в различных клинических ситуациях. Сделан вывод, что спектр препаратов, рекомендуемых для кардиопротекции, постоянно меняется в соответствии с новейшими данными, причем обновление научной информации по проблеме является важным условием повышения профессиональной компетентности анестезиологов-реаниматологов.

Ключевые слова: кардиопротекция, высокий кардиальный риск, искусственное кровообращение, ишемически реперфузионный синдром

Для цитирования: Козлов И. А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 57-66. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66

PHARMACOLOGICAL CARDIAC PROTECTION: WHAT IS NEW?

I. A. KOZLOV

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

The lecture is devoted to the current state of pharmacological cardiac protection in patients with a high cardiac risk undergoing non-cardiac and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. It describes the main etiopathogenetic mechanisms of ischemic reperfusion myocardial damage. The possible cardioprotection mechanisms when using inhalation anesthetics, β -adrenoreceptor blocking agents, calcium channel blockers, statins, nitrates, α_2 -agonists, ACE inhibitors and sartans, levosimendan, phosphocreatine, and glucose-insulin-potassium mixture are analyzed. New research data are reviewed, including recent meta-analyses and extensive randomized studies aimed to assess the efficacy of the above medicines. It presents contemporary clinical guidelines on the use of pharmacological cardioprotection in various clinical situations. It has been concluded that the range of drugs recommended for cardioprotection is constantly changing in accordance with latest data, and updating the scientific information on this issue is an important to improve the professional competence of anesthesiologists and emergency physicians.

Key words: cardiac protection, high cardiac risk, cardiopulmonary bypass, ischemic reperfusion syndrome

For citations: Kozlov I.A. Pharmacological cardiac protection: what is new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 57-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66

Фармакологическая кардиопротекция сохраняет постоянную актуальность, хотя и является, вероятно, одной из старейших лечебных мер в кардиологии. Более 100 лет назад, в 1911 г., в *British Medical Journal* A. Goulston описал успешное применение больших количеств тростникового сахара для лечения дилатационной кардиомиопатии, клапанных пороков сердца и некоторых других этиологических вариантов хронической недостаточности кровообращения (ХНК). Во введении автор указал, что посылкой к такому лечению нарушений функции сердца явились данные о большой роли гликогена в работе мышц [2].

В настоящее время по запросу «кардиопротекция» система PubMed предлагает ссылки на 517 публикаций за 2018 г. и 145 – за первые 2 месяца 2019 г. В этих работах активно обсуждаются экспериментальные и клинические аспекты фармакологической кардиопротекции не только в кардиологии, но и в токсикологии, онкологии и других областях медицины. В интервенционной кардиологии изучают эффективность традиционных аденозина, нитратов, β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также возможность кардиопротекции с помощью предсердного натрийуретического пептида,

различных донаторов NO, никорандила, циклосприна, противодиабетических препаратов и др. [17].

В анестезиологии-реаниматологии фармакологическая кардиопротекция максимально актуальна в кардиохирургии и при некардиальных операциях у больных с высоким кардиальным риском, т. е. в тех клинических ситуациях, где высоквероятны осложнения, обусловленные ишемически реперфузионным повреждением миокарда (ИРПМ) [19].

Пристальное внимание на необходимость дополнительных мер по защите оперируемого сердца обратил внимание в 1972 г. американский хирург D. A. Cooley. Он описал «ишемическую контрактуру» сердца (феномен «каменного сердца»), иногда осложняющую аортальное протезирование, аортокоронарное шунтирование (АКШ) и операции у больных с предсуществующей ХНК. Автор подчеркнул недостаточную эффективность стандартных мер по защите миокарда и предложил перед основным этапом операции дополнительно внутривенно вводить β -адреноблокатор пропранолол. С тех пор проблема адекватной фармакологической кардиопротекции в кардиохирургии неизменно остается в сфере профессиональных интересов как клиницистов, так и экспериментаторов.

Риск осложнений, обусловленных ИРПМ в некардиальной хирургии, начал привлекать особо пристальное внимание значительно позже, в течение последних 10 лет. Прежде всего это обусловлено стремительным увеличением числа операций, выполняемых больным пожилым и старческого возраста с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). Вместе с тем вполне вероятным считают развитие ИРПМ и у лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Указывают, что периоперационные кардиальные осложнения являются серьезной угрозой для здоровья 312 млн человек во всем мире, которым ежегодно выполняют обширные операции. Опубликованы статистические данные о том, что среди 100 млн взрослых в возрасте ≥ 45 лет, которым во всем мире ежегодно выполняют обширные некардиальные операции, 3 млн переносят периоперационный инфаркт миокарда (ИМ). Более того, в Четвертом универсальном определении ИМ, принятом в 2018 г. [18], периоперационное повреждение миокарда (с развитием или без развития ИМ) в некардиальной хирургии выделено в отдельный вариант поражения сердечной мышцы. В период с 2009 по 2018 г. опубликован ряд национальных и международных клинических рекомендаций, в которых фармакологическую кардиопротекцию рассматривают в качестве важного компонента «риск-снижающей стратегии», реализация которой необходима у больных с повышенной вероятностью кардиальных осложнений [1, 9, 15].

Этиопатогенез ишемически реперфузионно-повреждения миокарда в периоперационный период. Прежде всего рассмотрим общие этиопатогенетические механизмы ИРПМ, реализация которых возможна и при некардиальных, и при кардиохирургических операциях. Ведущее место среди таких механизмов занимает дисбаланс доставки и потребления кислорода в миокарде (ишемический дисбаланс), который может возникать у больных с различным состоянием коронарных артерий: при выраженном стенотическом поражении, при коронарораспазмах и микроциркуляторной дисфункции, эмболиях коронарных артерий, а также при интактных коронарных артериях. Факторами, предрасполагающими к ишемическому дисбалансу в периоперационный период, являются: тахикардия, выраженная артериальная гипертензия или гипотензия, брадикардия, гипоксемия, тяжелая анемия, коронароартериоспазм, электролитные расстройства, ацидоз, шок и др. В результате может возникнуть как преходящая ишемия миокарда, так и ИМ 2-го типа [18].

У больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в том числе при гемодинамически незначимых стенозах, может развиваться ИМ 1-го типа [18]. Это осложнение является результатом разрыва или эрозии нестабильной атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом коронарной артерии. Особенностью нестабильной бляшки является большое липидное ядро, содержа-

щее тромбогенные липиды, макрофаги и цитокины. Различные факторы оперативного вмешательства (системное воспаление, цитокиновый дисбаланс, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция и др.) могут спровоцировать разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки и тромбоз коронарной артерии. Наконец, в периоперационный период может развиваться ИМ 3-го типа, который классифицируется как внезапная смерть на фоне появления на ЭКГ свежих ишемических изменений, фибрилляции желудочков или других признаков ишемии миокарда. Кроме того, ИРПМ или ИМ являются ведущей причиной острой сердечной недостаточности (СН) [9].

В кардиохирургии к рассмотренным этиопатогенетическим механизмам добавляется специфическая особенность. Основной этап большинства кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК) выполняют на остановленном сердце в условиях пережатия аорты и временного прекращения коронарного кровотока. Остановка сердца необходима для создания неподвижного и «сухого» операционного поля, а также для профилактики воздушной эмболии из вскрытых полостей сердца.

Развитие принципов защиты сердца во время кардиохирургических операций началось в 1950-х годах, когда D. G. Melrose описал «плановую» остановку сердца с помощью гиперкалиемической крови, а C. R. Lam использовал термин «кардиоплегия», описав ацетилхолиновую остановку сердца при коррекции врожденного порока сердца в условиях ИК. В последующем проводили активные исследования в области защиты миокарда, тем не менее полного удовлетворения результаты применения различных методик, в том числе с использованием специальных фармакологических агентов, до настоящего времени не обеспечили.

Основные принципы кардиоплегии в достаточной степени разработаны. Она должна обеспечить:

- уменьшение потребности в O_2 (за счет асистолии и в большинстве методик – гипотермии);
- профилактику ацидоза (за счет внеклеточных или внутриклеточных буферов);
- уменьшение кальциевой перегрузки (за счет цитрата или блокаторов кальциевых каналов);
- уменьшение отека (за счет маннитола, глюкозы, полиглюкина, ограничения давления при инфузии);
- поддержание доставки и использования O_2 и субстратов, оптимизацию метаболизма (за счет оксигенации, использования крови, глюкозы, фосфокреатина, аминокислот, тепловой индукции и реперфузии и др.).

Использование тех или иных компонентов и методических приемов, как правило, обеспечивает профилактику ИРПМ во время основного этапа вмешательства. Тем не менее кардиоплегия может быть недостаточно эффективна вследствие:

- плохих условий доставки раствора при выраженных стенозах коронарных артерий, аномалиях

последних, при сбросе кардиоплегического раствора через аортальный клапан;

- гипертрофии, сопровождающейся возникновением несоответствия между сосудистым руслом и массой гипертрофированного миокарда;
- выраженного некоронарного кровотока у больных ИБС, при выраженной гипертрофии миокарда (аортальный стеноз) и др.;
- различных технических проблемах и несоблюдении методики кардиopleгии.

При недостаточной эффективности кардиopleгии важнейшая роль адекватной кардиопротекции не вызывает сомнений [19]. Кроме того, дополнительная защита сердца может быть показана при повышенной нагрузке на биоэнергетику и метаболизм миокарда, например при использовании симпатомиметических кардиотоников. Известно, что даже неосложненные кардиохирургические операции с применением эффективной кардиopleгической защиты неизбежно сопровождаются выбросом из миокарда маркеров его повреждения (кардиоспецифические тропонины, МВ-фракция креатинкиназы).

Таким образом, вполне закономерен постоянный интерес исследователей к возможности адекватной кардиопротекции за счет тех или иных фармакологических агентов. Ниже рассмотрим актуальную в настоящее время информацию об эффективности различных препаратов в некардиальной хирургии и при операциях на открытом сердце. Перечень таких фармакологических агентов в достаточной степени ограничен и постоянно корректируется в соответствии с новейшими данными и включает галогенсодержащие ингаляционные анестетики (ИА), β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, статины, нитраты, α_2 -агонисты, ангибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и сартаны, левосимендан, фосфокреатин и глюкозо-инсулин-калиевую (ГИК) смесь.

Следует отметить, что в реальной клинической практике препараты некоторых из этих групп показаны и для лечения сердечно-сосудистого заболевания, и для периоперационной кардиопротекции. Возможность применения (наличие соответствующих показаний), схемы назначения и эффективность, соотношение риск/польза, а также доступность в рутинной клинической практике у всех этих препаратов значимо варьируются. Большинство препаратов, за исключением ГИК-смеси, используют и в некардиальной, и в кардиальной хирургии. Начнем с анализа кардиопротекции, вызываемой ИА, так как идея, обеспечивая общую анестезию, одновременно обеспечить эффективную защиту кардиомиоцита, запустив комплекс биохимических процессов, повышающих устойчивость клетки к ишемии, представляется анестезиологам-реаниматологам максимально привлекательной. Один из активных исследователей проблемы анестетической кардиопротекции S. de Hert в 2018 г. назвал свою тематическую редакционную статью

«Анестетическое прекондиционирование: нашли ли мы Святой Грааль периоперационной кардиопротекции?» [12].

Галогенсодержащие ингаляционные анестетики. Не вызывает сомнений, что возможным механизмом интраоперационной кардиопротекции при поддержании анестезии современными ИА (прежде всего севофлуран и десфлуран) является анестетическое прекондиционирование – метаболическая адаптация миокарда к ишемическому повреждению [16]. Этот эффект возникает в результате ряда внутриклеточных процессов:

- открытие АТФ-зависимых калиевых каналов (K^+ -АТФ-каналы) митохондрий;
- выработка «сигнальных» количеств активных форм кислорода;
- фосфорилирование гликоген-синтазы-киназы-3 β ;
- фосфорилирование протеинкиназы-C;
- угнетение внутриклеточных ферментных каскадов, реализующих реперфузионное повреждение;
- профилактика апоптоза и др.

Считают, что сходные механизмы могут лежать в основе защиты миокарда во время реперфузии (анестетическое посткондиционирование). Реализация кондиционирования требует подачи определенных концентраций анестетика, что не всегда приемлемо для реальных клинических условий.

Вместе с тем важным механизмом кардиопротекции при поддержании анестезии современными галогенсодержащими ИА является их дозозависимый гемодинамический эффект. Последний у современных препаратов, подаваемых в клинически эффективных концентрациях, заключается в снижении постнагрузки без угнетения сократимости на фоне некоторого улучшения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Вклад того или иного механизма в кардиопротекторные эффекты ИА остается предметом дискуссии.

Некардиальные операции. Отечественные исследователи продемонстрировали значимость применения ИА у больных высокого кардиального риска для снижения частоты острой СН и общей летальности в течение года после различных некардиальных операций. Многочисленные рандомизированные клинические исследования и метаанализы не дали однозначного ответа на вопрос о роли анестетического прекондиционирования в снижении летальности и риска осложнений, обусловленных ИРПМ. Следствием этого является неоднородность рекомендаций по использованию ИА у больных с высоким кардиальным риском: опубликованы рекомендации по использованию ИА в рамках «кондиционирующей» миокард стратегии и рекомендации по отсутствию у ИА доказанных преимуществ в рассматриваемой клинической ситуации. Тем не менее эксперты единодушно указывают на целесообразность применения ИА в отсутствие гемодинамических противопоказаний у больных ИБС с

сохранной фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) при прогнозируемом риске ИРПМ.

Кардиохирургические операции. ИА включены в зарубежные рекомендации класса по выполнению реваскуляризации миокарда. Их считают показанными для облегчения ранней послеоперационной активизации больных, уменьшения частоты ишемии миокарда и снижения риска периоперационного ИМ у больных без снижения ФИЛЖ. В многочисленных клинических исследованиях и метаанализах были выявлены проявления кардиопротекции у больных, получавших ИА, в сравнении с больными, оперируемыми в условиях пропофол-фентаниловой анестезии: снижение выброса в кровь кардиоспецифического тропонина, лучший уровень гемодинамики после ИК, уменьшение частоты ишемии миокарда и ИМ. Реже указывали на снижение летальности. Тем не менее вопрос о том, чем детерминированы благоприятные эффекты: каскадом биохимических процессов, запущенных в миокарде с помощью ИА, или гемодинамической стабильностью, обеспечивающей профилактику ишемического дисбаланса, остается открытым. Не дали однозначных результатов и попытки улучшить защиту миокарда во время ИК за счет подачи ИА в контур аппарата ИК [8]. При использовании этого методического приема, кроме того, следует тщательно соблюдать ряд технических требований и ограничений, обусловленных устройством оксигенатора [11].

В марте 2019 г. опубликованы результаты обширного многоцентрового исследования, включившего 5 400 больных и показавшего, что использование ИА в схеме анестезиологического обеспечения АКШ в условиях ИК не обеспечивает снижения годичной летальности и каких-либо проявлений кардиопротекции в сравнении с пропофол-фентаниловой анестезией.

Бета-адреноблокаторы. Современные селективные антагонисты β_1 -адренергических рецепторов характеризуются максимальной избирательностью, короткой или средней продолжительностью действия. Механизм кардиопротекции в основном включает:

- отрицательные инотропный и хронотропный эффекты и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде и макроэргических субстратах;
- увеличение коронарного кровотока в результате удлинения диастолы;
- снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах путем торможения β_1 -цАМФ-зависимого внутриклеточного биохимического каскада;
- восстановление сниженного (на фоне выраженной гиперкатехоламинемии) сродства β -адренорецепторов к катехоламинам.

Некардиальные операции. Доказательные рекомендации в настоящее время единодушно сводятся к тому, что больные, принимающие пероральные

формы β -адреноблокаторов, должны продолжать их прием в периоперационный период [1, 15].

Предоперационное начало приема β -адреноблокаторов может быть показано только при хирургических вмешательствах высокого риска, прежде всего сосудистых, у больных с диагностированной ИБС и повышенным кардиальным риском. При этом терапию следует начинать в интервале от 30 до 2 сут до операции, используя маленькие дозы и титруя эффект. Целевыми значениями являются частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое 60–70 мин⁻¹ при систолическом артериальном давлении (АДс) более 100 мм рт. ст. Препаратами выбора для перорального назначения считают селективные антагонисты β_1 -адренергических рецепторов без собственной симпатомиметической активности – атенолол и бисопролол. Определенный диссонанс в устоявшиеся представления о пользе β -адреноблокаторов при сосудистых операциях вносят данные обширного когортного исследования американских авторов, результаты которого опубликованы в 2018 г., включившего 11 875 больных, которым выполнили вмешательства по поводу критической ишемии нижних конечностей. По данным этого исследования, предоперационная β -адренергическая блокада повышает риск 30-суточной летальности, инсульта и ИМ.

Отдельные современные рекомендации вообще подвергают сомнению целесообразность начала приема β -адреноблокаторов в предоперационный период. Имеется ряд контраргументов к их использованию. Показано, что эти препараты могут повышать летальность у больных с низким кардиальным риском. Адренергическая блокада препятствует адекватной компенсаторной реакции в ответ на кровотечение, повышает риск гемодинамически значимой брадикардии. Возможны и другие побочные эффекты: гипотензия, бронхоспазм, декомпенсация СН (СИ).

Есть основания полагать, что указанные осложнения могут реализовываться и при интраоперационном назначении внутривенных форм β -адреноблокаторов (пропранолол, метопролол, эсмолол). Данные об эффективности профилактического назначения этих препаратов для предупреждения ИРПМ или ИМ отсутствуют.

Кардиохирургические операции. β -адреноблокаторы включены в различные зарубежные рекомендации в качестве компонента предоперационного лечения ИБС, обеспечивающего профилактику ишемического дисбаланса в миокарде. В этом случае отменять эти препараты перед операцией не следует. Есть данные, что β -адреноблокаторы при выполнении реваскуляризации миокарда обеспечивают уменьшение частоты периоперационной ишемии и снижение госпитальной летальности у больных с ФИЛЖ > 30%. Эти препараты считают непоказанными у больных с ФИЛЖ < 30%. Ранее обсуждали возможность назначения отдельных видов β -адреноблокаторов (соталол) непосредственно перед операцией для снижения ри-

ска фибрилляции предсердий. В настоящее время рекомендации по реализации такой тактики при реваскуляризации миокарда нет. При других кардиохирургических операциях результаты применения этих препаратов варьируются и продолжают изучаться. Неоднократные попытки включить β -адреноблокаторы в состав кардиоплегических растворов также не обеспечили однозначных результатов, хотя интерес к этому аспекту использования препаратов сохраняется.

Блокаторы кальциевых каналов. Теоретически эффект некоторых блокаторов кальциевых каналов на баланс кислорода в миокарде благоприятен. Однако роль препаратов этой неоднородной фармакологической группы для снижения риска ИРПМ остается спорной. В зависимости от влияния на ЧСС и тонус симпатической нервной системы антагонисты кальция делят на 2 подгруппы:

- препараты, не имеющие прямого влияния на ЧСС и способные ее рефлекторно увеличивать, – производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин и др.);
- препараты, уменьшающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), по действию во многом сходные с β -адреноблокаторами.

Некардиальные операции. В соответствии с последними зарубежными рекомендациями, блокаторы кальциевых каналов не относятся к препаратам с доказанной эффективностью в снижении риска ИРПМ. Их применение не считают показанным, а прием нифедипина рекомендуют исключать [15]. Назначение любых блокаторов кальциевых каналов не показано у больных с ХНК и систолической дисфункцией ЛЖ. Целесообразность продолжения или начала их приема перед операцией может рассматриваться редко: при непереносимости β -адреноблокаторов у больных с высоким риском кардиальных осложнений, а также у больных с вазоспастической стенокардией.

Развернутые исследования по применению внутривенных форм блокаторов кальциевых каналов с целью профилактики периперационных кардиальных осложнений отсутствуют, но есть все основания полагать, что все вышеизложенное относится и к внутривенным формам этих препаратов.

Кардиохирургические операции. Блокаторы кальциевых каналов при операциях с ИК не рекомендованы в качестве стандартной меры кардиопротекции, хотя предпринимаются попытки включать их в состав кардиоплегических растворов (см. выше). Результаты метаанализа, опубликованные в 2018 г., продемонстрировали, что периперационная инфузия дилтиазема при выполнении реваскуляризации миокарда может обеспечить дополнительную кардиопротекцию, снижает частоту ИМ, эпизодов острой ишемии миокарда и фибрилляции предсердий в послеоперационный период. При других кардиохирургических операциях результаты применения этих препаратов неоднозначны и продолжают изучаться. Вполне вероятно, что профилактическое

назначение любых блокаторов кальциевых каналов не показано у больных с ФИЛЖ < 30% и при ХНК.

Статины. Назначение статинов считают эффективной мерой снижения ИРПМ при некардиальных, особенно сосудистых операциях [7]. Эти препараты обладают противовоспалительным, эндотелий-стабилизирующим и антиоксидантным эффектами, они предотвращают прогрессирование атероматозных бляшек, вызывают их стабилизацию и регресс. В этой связи препараты представляют эффективной мерой профилактики периперационных ИМ 1-го типа. Вместе с тем для развития положительных эффектов статинов на эндотелий и гемостаз требуется не менее 3 сут.

Некардиальные операции. В ряде исследований показано, что статины снижают частоту периперационной ишемии миокарда, концентрацию тропонина, выраженность окислительно-нитрозинового стресса и частоту кардиальных осложнений у больных, которым выполняются сосудистые операции. Однако результаты современных исследований по влиянию периперационных статинов на госпитальную летальность, в том числе от кардиальных осложнений, в достаточной степени противоречивы. Вместе с тем препараты могут вызывать некоторые осложнения. Возможность наиболее опасной из последних – печеночной дисфункции – у некардиохирургических больных не доказана.

Статины включены в соответствующие зарубежные рекомендации, но с ограниченными показаниями. Однозначно у больных, принимающих статины, прием этих препаратов должен быть продолжен в периперационный период. У больных, которым планируют сосудистые операции (открытые или эндоваскулярные), назначение статинов также считают показанным независимо от наличия факторов риска кардиальных осложнений, причем их прием должен продолжаться после операций. Предпочтительно использование препаратов с продолжительным периодом полураспада (аторвастатин, розувастатин). Их рекомендуют назначать как минимум за 1 нед., а лучше за 2 нед. до вмешательства, причем прием должен продолжаться не менее месяца после операции. Вместе с тем в несосудистой хирургии, в том числе высокого риска, однозначные данные, подтверждающие эффективность предоперационного назначения статинов, до настоящего времени отсутствуют.

Кардиохирургические операции. На протяжении предшествующих 5 лет периперационный прием статинов стали считать фактором снижения риска осложнений при АКШ [10]. Есть рекомендации по началу их приема непосредственно перед операцией реваскуляризации миокарда. Однако в последнее время начала накапливаться информация о возможной связи периперационного назначения статинов и острого почечного повреждения, осложняющего операции с ИК [7]. Целесообразность назначения статинов кардиохирургическим больным без ИБС не рассматривается.

Нитраты. Нитраты, несомненно, относятся к препаратам, способным купировать острую ишемию миокарда за счет комплексного воздействия на детерминанты производительности сердца и коронарного кровотока. Нитроглицерин обеспечивает:

- снижение преднагрузки, уменьшение систолического напряжения миокарда и постнагрузки;
- восстанавливает баланс коронарного кровотока, дилатирует коронарные артерии (престенотические, стенотические и постстенотические сегменты);
- увеличивает субэндокардиальный кровоток за счет снижения левожелудочкового диастолического давления;
- предупреждает коронароартериоспазм;
- действует как субстрат для NO-зависимых процессов (вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов) при эндотелиальной дисфункции.

Внутривенная инфузия нитратов в периоперационный период легко реализуема.

Некардиальные операции. Отношение к профилактическому назначению нитратов при некардиальных операциях в настоящее время отрицательное. Если 5 лет назад профилактическое назначение этих препаратов еще допускалось, то в настоящее время подчеркивают, что рутинное периоперационное назначение нитратов для снижения риска ИРПМ и ИМ неэффективно, не показано и может увеличивать риск гемодинамических нарушений. Синергизм эффектов нитратов и анестетиков и/или нейроаксиальных блокад на преднагрузку может resultироваться в стойких гемодинамических нарушениях, артериальной гипотензии и тахикардии, что может вызвать или усугубить ишемию миокарда.

Кардиохирургические операции. Введение нитратов с целью профилактики ИРПМ во время различных кардиохирургических операций в настоящее время не рекомендовано. Согласно данным метаанализа, опубликованным в 2018 г., периоперационная инфузия нитратов при выполнении реваскуляризации миокарда не обеспечивает дополнительную кардиопротекцию, практически не снижает частоту ИМ, эпизодов острой ишемии миокарда и фибрилляции предсердий.

Агонисты α_2 -адренорецепторов. Потенциальный кардиопротекторный эффект препаратов этой группы связывают с комплексом эффектов, зарегистрированных в клинических и экспериментальных исследованиях:

- симпатоллизом, проявлениями которого являются урежение ЧСС, умеренное снижение артериального давления и, как следствие, уменьшение потребности миокарда в кислороде и макроэргических фосфатах;
- увеличением коронарного кровотока в результате удлинения диастолы, NO- и аденозин-детерминированной коронародилатации;
- уменьшением эффекта коронарного «обкрадывания» исходно ишемизированных зон миокарда;
- противовоспалительным, антиоксидантным и противоапоптотическим эффектами.

Обсуждая возможность адъювантной фармакологической кардиопротекции с помощью агонистов α_2 -адренорецепторов, следует помнить, что в настоящее время в России зарегистрированы два препарата этой группы, имеющие внутривенную форму: частичный агонист α_2 -адренорецепторов клофелин и селективный – дексмететомидин. Фармакодинамика их существенно отличается. Единственным официальным показанием к внутривенному назначению клофелина являются гипертонические кризы. Большие надежды на эффективную кардиопротекцию связывали с более современным селективным агонистом α_2 -адренорецепторов – дексмететомидином [3].

Некардиальные операции. Ранее считали, что назначение различных агонистов α_2 -адренорецепторов во время и после некардиальных оперативных вмешательств снижает летальность больных и периоперационную ишемию миокарда; после сосудистых операций регистрировали снижение частоты периоперационных ИМ. Однако в Кохрейновском обзоре 2018 г. не удалось отметить каких-либо положительных влияний периоперационного назначения агонистов α_2 -адренорецепторов на госпитальную летальность, частоту ИРПМ и ИМ. Более того, отметили, что применение этих препаратов повышает риск клинически значимой брадикардии и артериальной гипотензии. Последние метаанализы, посвященные конкретно дексмететомидину, также не выявили снижения госпитальной летальности, частоты периоперационной ишемии и ИМ. Дексмететомидин, так же как и другие агонисты α_2 -адренорецепторов, повышал риск брадикардии и артериальной гипотензии [13].

Назначение агонистов α_2 -адренорецепторов с целью кардиопротекции в настоящее время считают однозначно не показанным, что не исключает применения этих препаратов по другим показаниям.

Кардиохирургические операции. Целесообразность назначения дексмететомидина в качестве кардиопротектора остается неясной, хотя изучение этого вопроса продолжается в достаточной степени активно. Показано благоприятное в целом влияние дексмететомидина на различные показатели послеоперационного периода и общие осложнения кардиохирургических вмешательств. Вместе с тем результаты последнего Кохрейновского обзора по проблеме не выявили урежения частоты ИМ и снижения летальности от всех причин у больных, получавших препарат [13]. Использование последнего снижало частоту эпизодов ишемии миокарда, но повышало риск брадиаритмий.

Вполне отчетливый кардиопротекторный эффект дексмететомидина (снижение частоты ишемии миокарда, уменьшение уровня кардиоспецифического тропонина и более редкое возникновение гипокинезов ЛЖ при эхокардиографическом исследовании) выявлен при операциях высокого риска по поводу торакоабдоминальных аневризм аорты, выполняемых без ИК. Можно предположить, что

кардиопротекторный эффект, обусловленный симпатоллизисом, лучше проявляется в клинических ситуациях, когда не используется ИК и кардиоплегия, а кровообращение постоянно поддерживается самостоятельной работой сердца.

Ингибиторы АПФ и сартаны (антагонисты рецепторов ангиотензина II). Препараты этих групп, имеющих значительное фармакодинамическое сходство, широко используют не только при гипертонической болезни, но и для лечения ХНК, т. е. по идентичным показаниям у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым выполняют *некардиальные* и *кардиохирургические операции* [6]. Если в предоперационный период ингибиторы АПФ или сартаны, снижая общее периферическое сопротивление, оказывают опосредованный улучшением функции ЛЖ кардиопротекторный эффект, то в интраоперационный период ингибирование системы ренин – ангиотензин – альдостерон становится ятрогенным фактором. Поэтому следует обсуждать не столько кардиопротекцию, обеспечиваемую этими препаратами, сколько оптимальные сроки их отмены в периоперационный период.

Предоперационное использование ингибиторов АПФ и сартанов значительно повышает риск выраженной артериальной гипотензии после индукции общей анестезии, особенно у больных, получающих β -адреноблокаторы; чувствительность к вазопрессорным препаратам при этом может быть снижена. Непосредственное предоперационное начало приема препаратов этой группы не оказывает благоприятного эффекта на результаты различных оперативных вмешательств, более того, в ряде клинических ситуаций может повышать риск летальности. Если есть показания, ингибиторы АПФ могут быть назначены гемодинамически стабильным больным с ХНК и дисфункцией ЛЖ не менее чем за неделю до некардиальной операции.

В настоящее время рекомендуют временное (за 24 ч) прекращение приема ингибиторов АПФ и сартанов перед некардиальными и кардиохирургическими операциями у больных, которые получают эти препараты [10]. У больных с ХНК и дисфункцией ЛЖ прием этих препаратов может быть возобновлен в послеоперационный период, если нет противопоказаний и обеспечен тщательный мониторинг.

В самое последнее время средством первого ряда при лечении ХНК стал комбинированный препарат валсартан/сакубитрил. Однако обоснованных рекомендаций по тактике его периоперационного применения пока нет. Есть основания считать, что вышеприведенные рекомендации по использованию ингибиторов АПФ и сартанов будут справедливы и в отношении валсартана/сакубитрила.

Левосимендан. Левосимендан относится к новой группе лекарственных средств – кальциевым сенситизаторам, обладает выраженным инотропным и умеренным вазодилатирующим эффектом. Препарат

увеличивает сродство миофиламентов миокарда к внутриклеточному кальцию, повышая инотропизм без прироста внутриклеточной концентрации этого иона, вследствие чего не нарушается диастолическое расслабление. Инотропное действие наступает отсроченно и является продолжительным за счет активности длительно существующих метаболитов. Кроме того, левосимендан, открывая K^+ -АТФ-каналы, вызывает вазодилатацию. Эффекты левосимендана обусловлены несколькими механизмами, среди которых:

- оптимизация кардиогемодинамики – улучшение инотропизма без повышения потребности миокарда в кислороде;
- улучшение миокардиального аэробного метаболизма;
- фармакологическое preconditioning (улучшение переносимости ишемии), развивающееся за счет открытия K^+ -АТФ-каналов митохондрий;
- противовоспалительный эффект и др.

Для наступления эффекта левосимендана необходимо не менее 6–12 ч, поэтому его введение должно выполняться до операции. При введении левосимендана возможны побочные эффекты (артериальная гипотензия и тахикардия). У препарата есть противопоказания: стенозы клапанов сердца, некоторые тахиаритмии и др. Безопасное его использование требует соблюдения ряда условий:

- перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не менее чем за сутки до операции;
- необходимость медленной в течение 24 ч инфузии препарата, которая должна проводиться под тщательным медицинским контролем (быстрое введение с нагрузочной дозой резко повышает вероятность побочных эффектов и осложнений);
- обеспечение мониторинга жизненно важных функций.

Некардиальные операции. У больных с резко сниженной ФИЛЖ, которым планируют некардиальные операции низкого и среднего рисков, предоперационная подготовка с помощью левосимендана сопровождается повышением сердечного индекса, снижением системного сосудистого сопротивления, улучшением эхокардиографических показателей и снижением уровня натрийуретического пептида В-типа. Отечественные авторы показали, что такая подготовка сокращает потребность в периоперационном назначении симпатомиметических кардиотоников, сокращает время пребывания больных в ОРИТ и сроки госпитализации в целом. Препарат включен в отдельные национальные рекомендации по оптимизации лечебной тактики при некардиальных операциях. При этом подчеркивается целесообразность предоперационного назначения левосимендана больным со сниженной ФИЛЖ, прежде всего с целью фармакологического preconditioning. Однако представляется, что у больных с тяжелой ХНК, которым планируют

некардиальные операции, инотропный эффект, оптимизация гемодинамики и профилактика снижения сердечного выброса и ишемического дисбаланса могут играть не меньшую роль в снижении риска ИРПМ, чем эффект фармакологического preconditionирования. Специфические кардиопротекторные эффекты препарата нуждаются в дальнейших исследованиях.

Кардиохирургические операции. В кардиохирургии накоплен большой положительный опыт применения левосимендана. В обзоре метаанализов, опубликованном в 2016 г., подчеркивается, что в мировой литературе на основании более чем 6 000 наблюдений установлено, что назначение левосимендана в различных клинических ситуациях снижает летальность. Препарат включен в качестве эффективного инотропного средства в международные рекомендации по диагностике и лечению СН.

В течение последних лет выполнен ряд метаанализов и рандомизированных клинических исследований, результаты которых показали кардиопротекторные эффекты левосимендана, которые проявляются снижением прироста кардиоспецифического тропонина, улучшением показателей центральной гемодинамики, снижением частоты аритмий, сокращением сроков госпитализации и уменьшением летальности у больных со сниженной ФИЛЖ, которым выполняют АКШ. Однако вопрос о том, с чем связана кардиопротекция, с улучшением функции миокарда и условий для коронарной перфузии или с эффектом фармакологического preconditionирования, остается открытым.

Предпринятые в самые последние годы попытки расширить показания к назначению левосимендана с профилактической и лечебной целью не выявили снижения летальности в смешанной популяции кардиохирургических больных. Однако эффективность препарата у больных с нарушенной систолической функцией ЛЖ сомнений не вызывает [4].

Фосфокреатин. Экзогенный фосфокреатин как препарат для адьювантной кардиопротекции в различных клинических ситуациях используется в России более 30 лет [5]. Однако лишь недавно опубликованы результаты метаанализа, подтвердившего эффективность применения препарата в смешанной популяции кардиологических и кардиохирургических больных. Продемонстрированы снижение общей летальности, частоты тяжелых аритмий и потребности в назначении симпатомиметических препаратов.

Кардиопротекторное действие фосфокреатина обусловлено:

- внутриклеточным эффектом как макроэргического соединения, обеспечивающего ресинтез аденозинтрифосфата;
- регулирующим влиянием на сарколеммальные ферментные системы, обеспечивающие метаболизм адениннуклеотидов и поддержание внутриклеточной концентрации аденозинмонофосфата (внеклеточное действие препарата);

- внутриклеточным эффектом небольших количеств фосфокреатина или его метаболита креатина на митохондриаль-ассоциированные сигнальные пути, ответственные за биоэнергетику клетки и апоптоз;
- поддержанием целостности сарколеммы кардиомиоцита за счет предупреждения деградации фосфолипидов, разрушения гликокаликса и накопления лизофосфолипидов.

Кардиопротекторные эффекты экзогенного фосфокреатина особенно отчетливо проявляются на фоне ИРПМ и ИМ, т. е. именно тогда, когда максимально необходима дополнительная защита сердца.

Некардиальные операции. Опыт применения экзогенного фосфокреатина у больных высокого риска, которым выполняют некардиальные оперативные вмешательства, остается ограниченным, хотя при сосудистых и онкологических операциях выявлены его несомненные кардиопротекторные эффекты. Учитывая хорошую переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов и простоту его применения в периоперационный период, фосфокреатиновую кардиопротекцию можно считать перспективной в этой клинической ситуации.

Кардиохирургические операции. Экзогенный фосфокреатин, добавленный к различным кардиоплегическим растворам, обеспечивает отчетливое усиление кардиопротекции, что проявляется на биохимическом, ультраструктурном и функциональном уровне. Повышение частоты спонтанного восстановления синусового ритма после снятия зажима с аорты, снижение интенсивности инотропной поддержки и тяжелых аритмий, а также уменьшение выброса в кровь МВ-фракции креатинкиназы при назначении фосфокреатина нашли свое подтверждение в метаанализе 2017 г.

В самые последние годы показано, что у детей, оперированных с ИК по поводу сложных врожденных пороков сердца, препарат обеспечил существенное снижение послеоперационных значений маркеров повреждения миокарда. У гериатрических больных при АКШ с ИК препарат оказал благоприятное влияние на антиоксидантные процессы, снизил выброс в кровь маркеров повреждения миокарда и обеспечил сохранность ультраструктуры миокарда, включая строение митохондрий.

В настоящее время у кардиохирургических больных, в том числе со снижением сократительных резервов миокарда, продолжают применять фосфокреатин как компонент интенсивной терапии [5]. Антиаритмические эффекты препарата подтверждены в Кохрейновском обзоре 2011 г.

Глюкозо-инсулиновая смесь. В начале 1960-х годов D. Sodi-Pallares с коллегами предприняли попытку обосновать назначение глюкозы, инсулина и калия при ИМ. Инфузия ГИК-смеси должна обеспечить электрическую стабильность миокарда, а также предоставить сердцу дополнительный метаболический субстрат. Инсулин служил, по мнению авторов, в основном «мессенджером» для ионов K^+ и глюкозы.

В настоящее время считают, что кардиопротекторный эффект ГИК-смеси объясняется:

- улучшением трансмембранного транспорта глюкозы через систему специфических переносчиков GLUT и улучшением утилизации глюкозы;
- уменьшением содержания неэтерифицированных жирных кислот в крови и в миокарде;
- уменьшением интра- и послеоперационной инсулинорезистентности, обусловленной гормональными, иммунными и другими факторами;
- активизацией анаплерозиса и реакций цикла Кребса;
- уменьшением системного воспаления;
- инсулин-детерминированной активацией внутриклеточных сигнальных путей и митохондриально-ассоциированных белков, повышающих жизнеспособность миокарда.

В *некардиальной хирургии* ГИК-смесь не рассматривают в качестве меры адьювантной кардиопротекции. В *кардиохирургии*, несмотря на более чем 50-летний опыт применения, эффективность ГИК-смеси остается предметом дискуссий [2]. Метаанализ 2015 г. не выявил кардиопротекторных эффектов методики при выполнении АКШ с ИК.

Самое последнее одноцентровое рандомизированное клиническое исследование, законченное в 2018 г., продемонстрировало, что назначение ГИК-смеси в предперфузионный период АКШ или аортальных протезирований у больных умеренного и высокого рисков обеспечивает уменьшение проявлений посткардиотомной дисфункции сердца, улучшение показателей сократимости ЛЖ, уменьшение

выброса кардиоспецифического тропонина, снижение частоты сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений, сокращение сроков госпитализации в ОРИТ и в стационаре [14].

В связи с изложенным возможен новый виток интереса к использованию ГИК-смеси для адьювантной кардиопротекции при операциях с ИК.

Заключение

Таким образом, проблема фармакологической кардиопротекции не теряет актуальности. Отличительными ее чертами являются не только постоянно углубляющийся уровень исследований, но и частое появление новых гипотез, концепций, фармакологических агентов и методических подходов. Некоторые из них результируются не только в новых патофизиологических представлениях, но и в повышении безопасности сложных операций и процедур. Спектр препаратов, обеспечивающих кардиопротекцию в различных клинических ситуациях, постоянно меняется в соответствии с новейшими данными, причем нередко возобновляется интерес к давно известным лечебным мерам, а представления о максимальной эффективности уступают место сдержанному отношению к тем или иным лекарственным средствам. Обновление научной информации по проблеме является важным условием профессиональной компетентности анестезиологов-реаниматологов и повышения эффективности медицинской помощи при некардиальных операциях у больных с высоким кардиальным риском и в кардиохирургии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Григорьев Е. В. и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. В книге: Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации / Под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. - М.: GEOTAR-Media, 2016. - С. 54-89.
2. Козлов И. А., Клыпа Т. В. Глюкозоинсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор) // Общая реаниматология. - 2017. - Т. 13, № 1. - С. 57-72. doi: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72.
3. Козлов И. А., Клыпа Т. В., Антонов И. О. Дексмететомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор) // Общая реаниматология. - 2017. - Т. 13, № 4. - С. 46-63. doi: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63.
4. Козлов И. А., Кричевский Л. А. Оценка эффективности левосимендана в кардиохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - Т. 14, № 4. - С. 81-82. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-81-82.
5. Козлов И. А., Яворовский А. Г. Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор // Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 1, № 9. - С. 18-27.
6. Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н. и др. Стоит ли отменять препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в периоперационном периоде? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 3. - С. 56-61. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-56-61.

REFERENCES

1. Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Grigoriev E.V. et al. *Perioperatsionnoe vedenie bolnykh s soputstvuyushey ishemicheskoy boleznyu serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii. V knige: Anesteziologiya-reanimatologiya. Klinicheskie rekomendatsii.* [Peri-operative management of the patients with concurrent ischemic heart disease. Clinical recommendations. In: Anesthesiology and Intensive care. Clinical recommendations]. I.B. Zabolotskikh, E.M. Shifman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 54-89.
2. Kozlov I.A., Klypa T.V. Glucose-insulin mixture as a cardiac protector in cardiology and cardiac surgery (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 57-72. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72.
3. Kozlov I.A., Klypa T.V., Antonov I.O. Dexmedetomidine as a cardiac protector in cardiac surgery (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 46-63. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63.
4. Kozlov I.A., Krichevskiy L.A. Evaluation of levosimendan efficacy in cardiac surgery. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 81-82. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-81-82.
5. Kozlov I.A., Yavorovskiy A.G. Exogenous phosphocreatine as a cardiac protectors in surgery and intensive cardiology. Analytic review. *Meditsinsky Alfavit*. 2018, vol. 1, no. 9, pp. 18-27. (In Russ.)
6. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N. et al. Is it worth to discontinue drugs blocking the activity of renin-angiotensin-aldosterone system in the peri-operative period? *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 56-61. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-56-61.

7. Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н. и др. Стоит ли отменять статины в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 86-90. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90.
8. Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 23-31. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
9. Овезов А. М., Козлов И. А. Периоперационные кардиальные осложнения (повреждение миокарда, сердечная недостаточность) в некардиальной хирургии. Учебно-методическое пособие. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. – М.: ООО «РИА "ФармЭтика"», 2019. – 71 с.
10. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 118, № 2. – С. 5-81.
11. Чепурняк Е. Ю., Панов А. В., Локшин Л. С. Применение ингаляционных анестетиков во время искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 70-75. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-70-75.
12. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 1135-1136. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.001.
13. Duncan D., Sankar A., Beattie W. S. et al. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – 3:CD004126. doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub3.
14. Ellenberger C., Sologashvili T., Krienbühl L. et al. Myocardial protection by Glucose-Insulin-Potassium in moderate - to high-risk patients undergoing elective on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial // Anesth. Analg. – 2018. – Vol. 126, № 4. – P. 1133-1141. doi: 10.1213/ANE.00000000000002777.
15. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines // Br. J. Hosp. Med. (Lond). – 2017. – Vol. 78, № 6. – P. 327-332. doi: 10.12968/hmed.2017.78.6.327.
16. Pagel P. S., Crystal G. J. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 1112-1134. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.
17. Santillo E., Migale M., Postacchini D. et al. Cardioprotection by Conditioning Mimetic Drugs // Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 15-30. doi: 10.2174/1871523015666160719155122.
18. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
19. Wagner R., Piler P., Gabbasov Z. et al. Adjuvant cardioprotection in cardiac surgery: update // Biomed Res Int., 2014, 2014:808096. doi: 10.1155/2014/808096.
7. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N. et al. Should statins be discontinued in the peri-operative period? *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 86-90. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90
8. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 23-31. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
9. Ovezov A.M., Kozlov I.A. *Perioperatsionnye kardialnye oslozhneniya (povrezhdenie miokarda, serdechnaya nedostatochnost) v nekardialnoy khirurgii. Uchebno-metodicheskoe posobie*. [Peri-operative cardiac complications (myocardial injury, heart failure) in non-cardiac surgery. Handbook]. Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, OOO RIA PharmEtika Publ., 2019, 71 p.
10. ESC/EACTS work group on myocardial revascularization. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2015, vol. 118, no. 2, pp. 5-81. (In Russ.)
11. Chepurnyak E.Yu., Panov A.V., Lokshin L.S. Use of inhalation anesthetics during cardiopulmonary bypass. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 70-75. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-70-75.
12. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1135-1136. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.001.
13. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S. et al. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2018, 3:CD004126. doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub3.
14. Ellenberger C., Sologashvili T., Krienbühl L. et al. Myocardial protection by Glucose-Insulin-Potassium in moderate - to high-risk patients undergoing elective on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesth. Analg.*, 2018, vol. 126, no. 4, pp. 1133-1141. doi: 10.1213/ANE.00000000000002777.
15. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*, 2017, vol. 78, no. 6, pp. 327-332. doi: 10.12968/hmed.2017.78.6.327.
16. Pagel P.S., Crystal G.J. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1112-1134. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.
17. Santillo E., Migale M., Postacchini D. et al. Cardioprotection by Conditioning Mimetic Drugs. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 15-30. doi: 10.2174/1871523015666160719155122.
18. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.*, 2019, vol. 40, no. 3, pp. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
19. Wagner R., Piler P., Gabbasov Z. et al. Adjuvant cardioprotection in cardiac surgery: update. *Biomed Res Int.*, 2014, 2014:808096. doi: 10.1155/2014/808096.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Козлов Игорь Александрович

ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
факультета усовершенствования врачей.
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15.
E-mail: iakozlov@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Igor A. Kozlov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Faculty
for Doctor's Professional Development.
Build. 15, 61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.
Email: iakozlov@mail.ru



ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: ERAS ИЛИ ПРОФИЛАКТИКА PICS?

Р. Р. ГУБАЙДУЛЛИН¹, Е. В. ГУСАКОВА¹, В. В. ЧЕРЕМИСОВ¹, Р. А. РЫМАРЧУК¹, В. В. КУЛАКОВ¹, О. Н. ЧЕРЕПАНОВА²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ», Москва, РФ

²Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва, РФ

Реабилитационные технологии и создание условий для их реализации в отделениях хирургического профиля, а также в реанимации и интенсивной терапии являются неотъемлемой частью современного лечебного процесса. В настоящее время эффективность этих подходов доказана и в определенной степени формализована в виде программы ускоренного восстановления и реабилитации в интенсивной терапии. Несмотря на разную контекстную направленность в отношении категории пациентов, получающих восстановительное лечение, данные подходы имеют много общего как с научной, так и с клинической точки зрения.

Ключевые слова: реабилитация, интенсивная терапия, программы ускоренного восстановления, седация, мобилизация

Для цитирования: Губайдуллин Р. Р., ГусакOVA Е. В., Черемисов В. В., Рымарчук Р. А., Кулаков В. В., Черепанова О. Н. Периоперационная реабилитация: ERAS или профилактика PICS? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 67-74. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-67-74

PERI-OPERATIVE REHABILITATION: ERAS OR PICS PREVENTION?

R. R. GUBAYDULLIN¹, E. V. GUSAKOVA¹, V. V. CHEREMISOV¹, R. A. RYMARCHUK¹, V. V. KULAKOV¹, O. N. CHEREPANOVA²

¹Central Clinical Hospital with Polyclinic by the Russian President Administration, Moscow, Russia

²Medical University of People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Rehabilitation technologies and provision of conditions for their implementation in surgery units, as well as in resuscitation and intensive care wards make an integral part of the modern medical practice. Currently, the efficacy of these approaches has been proven and formalized to a certain extent in the form of enhanced recovery after surgery in the intensive care units. Despite the different context and categories of patients on rehabilitation, these approaches have much in common both from a scientific and clinical point of view.

Keywords: rehabilitation, intensive care, enhanced recovery after surgery, sedation, mobilization

For citations: Gubaydullin R.R., Gusakova E.V., Cheremisov V.V., Rymarchuk R.A., Kulakov V.V., Cherepanova O.N. Peri-operative rehabilitation: ERAS or PICS prevention? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 67-74. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-67-74

С совершенствованием технологий протезирования функции внешнего дыхания и управления кровообращением интенсивная терапия с акцентом на нормализацию газообмена и стабильную гемодинамику может приводить к так называемому синдрому «послеинтенсивной терапии» (ПИТС, или post intensive care syndrome – PICS) у длительно лежащих пациентов. В литературе описаны подходы к терапии и профилактике ПИТС [2], которые имеют много общего с программой ускоренного восстановления (ПУВ) в хирургии (или в переводе с англ. – enhanced recovery after surgery, ERAS) в отношении назначения психотропных препаратов, обезболивания, нутритивной поддержки, ранней активизации пациентов и др. [5]

Впервые концепция ПУВ была представлена Henrik Kehlet в 1990 г. Им предложена идея «ускоренного выздоровления» после больших абдоминальных операций, целью которой было создание условий для скорейшего выздоровления пациентов и снижения количества послеоперационных осложнений. В основе концепции Н. Kehlet – устранение факторов, негативно влияющих на процесс выздоровления в послеоперационном периоде, таких как боль, парез желудочно-кишечного тракта и нарушения функции различных органов и систем, что в итоге позволяет уменьшить общую стресс-реакцию

организма. Традиционно в ведении пациентов после хирургических вмешательств, применявшемся десятилетиями, использовался односторонний подход «охранительного режима», который не только не был оптимальным, но и физиологически не оправданным [22, 26, 36]. ПУВ же, напротив, является мультидисциплинарной (или мультимодальной) и основанной на доказательной медицине методологией. Внедрение ПУВ значительно ускорилось после широкого внедрения методов региональной анестезии, которые улучшили управляемость болью и сократили расход центральных анальгетиков. Появление лапароскопических техник также сыграло положительную роль.

В 2010 г. основано научное общество ERAS – некоммерческая интернациональная междисциплинарная научная организация, которая сыграла ключевую роль в разработке рекомендаций по данной тематике и проведении научно-практических конференций [8, 26, 36]. Целью ERAS является проведение исследований в периоперационной медицине, обучение, аудит и внедрение методов, основанных на доказательной медицине. В настоящее время рекомендации ERAS доступны по следующим областям: колопроктология, панкреатодуоденостомия, плановые вмешательства на органах таза и прямой кишке, радикальная цистэк-

томия, хирургия печени, бариатрическая хирургия, хирургия раковых заболеваний головы и шеи, гастрэктомия и хирургия молочных желез [36]. Имеются также модифицированные руководства для гинекологических, торакальных, сосудистых, педиатрических, урологических, ортопедических операций, а также для операций по удалению пищевода и хирургии печеночных метастазов колоректального рака [1, 3, 4].

Несмотря на то что различные протоколы ПУВ так или иначе затрагивают большинство хирургических пациентов, в настоящий момент имеются единичные руководства по ведению хирургических пациентов непосредственно для персонала палат интенсивной терапии [2]. По нашему мнению, это является актуальным направлением дальнейшей работы.

ПУВ как концепция в интенсивной терапии хирургических пациентов. Как подчеркивает J.L. Vincent, отрицание потенциала реабилитационной медицины является одной из десяти самых больших ошибок интенсивной терапии [39]. Ежедневная борьба за жизнь пациентов отнимает большую часть внимания, которого практически не остается на реабилитационные процедуры и прогнозирование событий после перевода из отделения интенсивной терапии. В теории внедрение хирургических протоколов ПУВ должно снизить потребность в реанимационных койках, хотя какое-то количество непредвиденных послеоперационных осложнений все же будет иметь место. Наиболее частым показанием для перевода хирургических пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является необходимость мониторинга и коррекции системы транспорта кислорода после экстренных и плановых операций. В последнем случае также актуально наличие значимых сопутствующих заболеваний.

В контексте того, что все протоколы ПУВ рекомендуют начинать работать с пациентом и применять реабилитационные технологии еще в предоперационном периоде (преабилитация), пациента всегда следует детально информировать о предстоящем хирургическом лечении и указывать на возможное возникновение необходимости в переводе в ОРИТ. Информированность пациента коррелирует с возможностью его сотрудничества на всех этапах лечения и уменьшает расход психотропных препаратов для коррекции поведения. Последнее также позволяет снизить выраженность послеоперационной когнитивной дисфункции и частоту послеоперационного делирия.

Седация и анальгезия являются одной из ключевых частей медицины критических состояний, однако их приоритет зачастую более низкий, поскольку уступает по значимости, например, терапии существующей сердечной, легочной или почечной патологии. Очень небольшая часть пациентов ОРИТ действительно требует длительной и глубокой седации. В большинстве случаев цель седативной

терапии – поддержание спокойствия пациента и создание комфортных условий. В настоящее время внедряется концепция «e CASH» (early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Human care, или «комфорт в раннем послеоперационном периоде с использованием анальгезии, минимальной седации и максимального внимания медперсонала») с целью повышения качества ведения хирургических пациентов. Данную стратегию можно успешно применять в ОРИТ хирургического профиля [6, 39–41].

Анальгезия. Пациенты в критическом состоянии, находящиеся в ОРИТ хирургического профиля, как правило, имеют болевой синдром различной степени выраженности. Проведение анальгезии должно быть одним из приоритетных направлений для соответствия концепции ПУВ. Более того, для проведения ранней мобилизации мультимодальный подход к купированию боли совершенно необходим [26]. Как указано в последних рекомендациях, мультимодальная анальгезия предполагает использование более одного подхода к контролю боли, каждый из которых действует на свою анатомическую область или использует отличный от другого пути механизм [11]. Одним из методов мультимодального обезболивания является одновременное использование нестероидных противовоспалительных средств, центральных анальгетиков неопиоидного ряда, адъювантов и местных анестетиков [10]. Воздействие на периферический компонент ноцицепции минимизирует или полностью нивелирует необходимость назначения опиоидных анальгетиков. Последние при этом не исключаются для купирования болевого синдрома.

Седация и делирий. Седация пациентам в ОРИТ проводится с целью уменьшения общего дискомфорта, но, с другой стороны, чрезмерная седация не приносит пользы и только небольшая часть пациентов требует длительной глубокой седации и иммобилизации. При подборе седативной терапии пациентам в хирургическом ОРИТ следует избегать назначения бензодиазепинов, а использование таких препаратов, как пропофол и дексметомидин, должно доминировать [10].

Делирий является достаточно типичной проблемой в ОРИТ, приводящей в долгосрочной перспективе к негативным последствиям – увеличению длительности пребывания в отделении, постоянному снижению когнитивных функций и может потребовать проведения повторной интубации. Уровень распространенности делирия в терапевтических и хирургических ОРИТ варьирует от 32,3 до 77%, а частота встречаемости – 45–87% [13, 15, 19, 42].

В настоящий момент завершается исследование «UNDERPIN-ICU», где применяются стандартизированные протоколы по ведению пациентов с фокусом на модифицируемые факторы риска делирия – наличие существующего повреждения когнитивных функций, депривации сна, иммобилизации и повреждения органов слуха и зрения. Возможно, по-

лученные результаты приведут к некоторым изменениям в существующих протоколах [30].

Огромным потенциалом в предотвращении делирия обладает возможность привлечения членов семей пациентов для выполнения активности, которая так или иначе затрагивает когнитивную деятельность пациента. «Безбарьерная среда» в ОРИТ (или возможность посещения пациента родственниками и близкими) минимизирует фактор социальной изоляции, являющийся делириогенным, а также позволяет лучше добиваться сотрудничества пациента [23].

Пациентоориентированная терапия. Конечной целью всех усилий должен быть непосредственно сам пациент. Пациент и его благополучие являются приоритетной целью. Терпеливое отношение, эмоциональная поддержка и гуманный подход должны применяться каждый день. Многие нефармакологические методы воздействия имеют большой потенциал. Существующие рекомендации по ведению пациентов в ОРИТ с болью, ажитацией и делирием обязательно должны быть частью работы персонала в отделениях интенсивной терапии [39–41].

Для ускорения процесса выздоровления пациентов в ОРИТ обязательным является наличие протоколов подбора седативной и обезболивающей терапии (при необходимости – разработка собственных), которые включали бы объективные методы оценки боли и уровня седации, а также терапевтические стратегии по предотвращению и лечению делирия.

Роль и место нутритивной поддержки пациентов в ОРИТ. Раннее начало нутритивной поддержки хирургических пациентов в настоящее время не вызывает дискуссий. У пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство, наблюдаются общие катаболические тенденции ввиду активации воспалительного ответа и выброса стрессовых гормонов – кортизола, катехоламинов и глюкагона. Стрессовые гормоны и воспалительные цитокины усиливают катаболические эффекты посредством истощения запасов гликогена в печени, а также индуцируя липолиз и протеолиз в жировой и мышечной тканях. Кроме того, хирургическое вмешательство снижает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает тощую массу тела. Длительное голодание повреждает барьерную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывает атрофию эндотелиальных микроворсинок и истощает лимфоидную ткань кишечника, что повышает риск инфицирования и развития сепсиса [23, 24].

В настоящий момент имеется 2 разработанных руководства (ESPEN Европейского общества по энтеральному и парентеральному питанию и ASPEN Американского общества по энтеральному и парентеральному питанию). Оба руководства поддерживают идею по раннему началу энтерального питания у пациентов в критическом состоянии. Единственными противопоказаниями для раннего начала энтерального питания являются: неконтролируемый

шок с высокими дозами вазоактивных препаратов, жизнеугрожающая гипоксия/гиперкапния/ацидоз или ишемия кишечника [25, 29].

В рекомендациях, подготовленных в ESICM (Европейское общество интенсивной медицины) рабочей группой по направлению «желудочно-кишечный тракт», в контексте метаболизма, эндокринологии и питания дается 23 рекомендации по раннему энтеральному питанию у пациентов в критическом состоянии. Раннее питание рекомендовано у пациентов с использованием нейромышечной блокады, гипотермии, экстракорпоральной мембранной оксигенации, в положении на животе, у пациентов с травмой мозга, инсультом, повреждением спинного мозга, тяжелыми острыми панкреатитами, после операций на органах ЖКТ, абдоминального отдела аорты, абдоминальной травмы (при условии сохранения или восстановления целостности ЖКТ), а также при диарее. Кроме упомянутых ранее противопоказаний, отсроченное энтеральное питание возможно при следующих состояниях: высокий сброс по кишечным фистулам, прогрессирующая внутрибрюшная гипертензия, абдоминальный компартмент-синдром, желудочно-кишечное кровотечение из верхних отделов и жизнеугрожающие метаболические нарушения [34].

Необходима оценка объема белка при расчете питания у пациентов в критическом состоянии. Точное количество белка, которое требуется пациентам в критическом состоянии, до сих пор вызывает споры нутрициологов. За первые 12 дней в ОРИТ пациент в среднем (общая статистика) получает 1,034 ккал и 0,6 г/кг белка в день [26]. В восстановительном периоде (так называемый постстрессовый период) потребность в белке и калориях значительно возрастает. Общий рекомендованный объем белка (1,2 г/кг массы тела) должен быть повышен до 1,5–2 г/кг массы тела в день [27, 28]. Имеются доказательства того, что адекватное обеспечение белком приводит к лучшему восстановлению функций и повышению качества жизни пациента после выписки из ОРИТ [43].

Чтобы ускорить дальнейшее восстановление пациента в хирургических ОРИТ, крайне необходимо внедрять существующие протоколы в клиническую практику. Касательно боли, ажитации и делирия работа должна быть начата еще в предоперационном периоде. Для внедрения протоколов по питанию требуется работа мультидисциплинарной команды, возможно, с разработкой специальных информационных материалов, например брошюр.

Роль ранней мобилизации в контексте ПУВ у пациентов в ОРИТ. Постельный режим в качестве терапевтического метода, ускоряющего выздоровление, был представлен общественности еще в XVIII в. С тех пор во многих медицинских организациях его содержание практически не изменилось. Пациенты в критическом состоянии, как правило, представляются малоподходящими для вовлечения в какие-либо реабилитационную активность. Такие

действия воспринимаются как потенциально опасные и приводящие к травматизации [24].

Иммобилизация оказывает отрицательное воздействие на пациентов в критическом состоянии, особенно на костно-мышечную, сердечно-сосудистую, дыхательную и когнитивную системы [12, 33].

Развитие синдрома мышечной слабости пациентов отделения интенсивной терапии (intense care unit-acquired weakness – ICUAW) – долгосрочная проблема при лечении пациентов в критическом состоянии. Причины ICUAW заключаются в длительном пребывании на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), отсроченном начале реабилитации, затянувшимся пребыванием в ОРИТ. Все они приводят к повышению заболеваемости и смертности. Поскольку причин ICUAW достаточно много, не существует какого-либо специфического лечения, направленного на ее предотвращение. Иммобилизация и постельный режим способствуют развитию ICUAW, поэтому должны быть прекращены как можно раньше [32, 27, 37].

Мобилизация и физиотерапия у пациентов на ИВЛ представляют сложную задачу для персонала ОРИТ. Очень небольшая часть пациентов на ИВЛ регулярно мобилизуется (менее 9%) [16, 28].

Продленная иммобилизация (не являющаяся необходимой) в ОРИТ до сих пор является проблемой. Имеется достаточно доказательств того, что ранняя мобилизация является эффективной и безопасной. Однако, несмотря на эти доказательства, данный подход практически не применяется. Все усилия по его внедрению в конечном итоге положительно повлияют на сроки выздоровления у этих пациентов [7, 35].

Накопленный опыт и научные факты убедительно показывают, что раннее начало физической и когнитивной реабилитации защищает пациента от неизбежных осложнений жизнеобеспечивающей интенсивной терапии, сохраняет неповрежденные функции и обеспечивает восстановление качества жизни до преморбидного уровня [14].

Реабилитация пациентов в ОРИТ – это активный процесс, направленный на сохранение физиологического и социального статуса пациента после перенесенного критического состояния, а также на предупреждение и лечение последствий воздействия интенсивной терапии (ПИТ-синдром), профилактику инфекционных и тромботических осложнений, стимуляцию саногенетических реакций. Реабилитация в процессе интенсивной терапии включает все виды реабилитации: физическую, в том числе раннюю мобилизацию, вертикализацию, кинезиотерапию, постуральную коррекцию, эрготерапию, эмоционально-когнитивную и метаболическую реабилитацию.

Раннее начало физической и когнитивной реабилитации значительно сокращает сроки пребывания пациента в отделении реанимации и создает условия для его скорейшего перевода в профильное отделение, защищает от неизбежных осложнений

интенсивной терапии, обеспечивает полное восстановление качества жизни.

Правильная организация реабилитации пациентов в ОРИТ подразумевает создание мультидисциплинарной реабилитационной бригады в составе врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта, инструктора по лечебной физкультуре, массажиста и эрготерапевта. Но только при активном участии врачей-реаниматологов в раннем реабилитационном процессе в качестве основных членов мультидисциплинарной реабилитационной бригады пациент будет не только спасен, но и будут минимизированы полиорганные нарушения, связанные с нефизиологическим ограничением двигательной и когнитивной активности. Во время консилиумов и совместных обходов для каждого пациента определяется комплексная программа ранней реабилитации, основным компонентом которой является ранняя мобилизация, повороты в постели, возможность садиться, вставать, делать шаги как можно в более ранние сроки. Минимальная, но самостоятельная мышечная активность предупреждает развитие синдрома полимионейропатии критических состояний, который проявляется уменьшением объема мышечной массы, снижением силы мышц, когда пациент не может приподнять руку и ногу или же делает это с большим усилием. В программу ранней реабилитации, помимо индивидуальных занятий лечебной и респираторной гимнастикой, входят активно-пассивные тренировки на циклических механотренажерах, созданных специально для лежачих пациентов, медицинский массаж, электромиостимуляция, аппаратная физиотерапия, локальная баролазерная терапия и др. (табл.).

Сложности при внедрении ПУВ в ОРИТ. Прошло уже почти 20 лет с момента применения первого протокола ПУВ, однако их глобальное внедрение – все еще дело будущего. Протоколы сильно отличаются между странами и даже регионами. Существует много проблем, которые можно разделить на две основные категории: связанные с врачами и пациентами и связанные с логистическими вопросами [7].

Внедрение концепции ПУВ – это нечто гораздо большее, чем просто разработка протоколов. Как было указано ранее, уже имеется огромное количество научных данных из существующих протоколов ПУВ. Их внедрение требует наличия мультидисциплинарной команды хирургов, анестезиологов, медсестер и других членов команды (нутрициологов, физиотерапевтов и т. д.). Все члены команды должны быть знакомы с протоколами ПУВ, чтобы адекватно применять их в зоне своей ответственности. Высокие моральные качества и профессионализм также играют не последнюю роль. Иногда же действия, предписываемые ПУВ, могут идти против интуиции или уже существующих знаний. Например, раннее энтеральное питание и ранняя мобилизация, поскольку постельный режим и стратегия «ничего через рот» были основополагающими на протяжении многих десятилетий. Во всех

Таблица. Суммарные рекомендации ПУВ для ОРИТ

Table. Summarized recommendations for ERAS in ICU

Боль, агитация, делирий	1. Купирование боли является приоритетной задачей 2. Применение существующих протоколов по седации и анальгезии в ОРИТ (или разработка собственных) 3. Использование объективных методов оценки боли и уровня седации 4. Внедрение стратегии по предотвращению развития делирия и его купированию 5. Использование информационных материалов по седации, анальгезии и делирию в ОРИТ (брошюры, руководства, чеклисты и т. д.)
Питание	Руководства и информационные материалы по раннему началу энтерального питания должны быть разработаны мультидисциплинарной командой
Ранняя мобилизация	1. ПУВ поощряет раннюю активизацию пациентов 2. Ранняя мобилизация является возможной и должна применяться специальной мультидисциплинарной командой персонала ОРИТ
Проблемы логистики	1. Все члены команды должны быть знакомы с протоколами ПУВ, чтобы адекватно применять их в зоне своей ответственности 2. Внедрение протоколов потребует организационных изменений в предоперационном визите анестезиолога, изменений подготовки в предоперационном периоде, а также изменений в интраоперационном контроле боли и нагрузке жидкостью, а также в п/о ведении этих пациентов

отделениях требуется наличие специально выделенного специалиста, который бы продвигал идеи ПУВ, однако иногда имеют место споры о том, специалист какой профессии должен быть лидирующим в этом направлении [9, 20, 21].

Как уже было указано ранее, пациент и его благополучие должны быть той целью, на которую в конечном итоге направлены усилия всей команды.

Всестороннее консультирование в предоперационном периоде связано с положительными результатами в послеоперационном периоде в плане тревожности, более быстрого восстановления функции кишечника и лучших результатов анальгезии. Консультирование в предоперационном периоде является очень важной частью ПУВ, которой не следует пренебрегать. Реалистичные ожидания касательно состояния в послеоперационном периоде приводят к лучшим результатам, а информированный пациент более способен принимать взвешенные решения [20, 21].

В результате анализа протоколов ПУВ сделали вывод, что многие из них содержат более 20 позиций. Их внедрение потребует организационных изменений в предоперационном осмотре анестезиолога, изменений подготовки в предоперационном периоде, а также изменений в интраоперационном контроле боли и нагрузке жидкостью, а также в послеоперационном ведении этих пациентов. Все упомянутые элементы могут повышать рабочую нагрузку, отнимать время или требовать проведения дополнительных тренингов [28, 35].

Госпитальная среда имеет общее положительное влияние на состояние пациента. Специализированные ОРИТ, например гериатрические, со специальными условиями для пожилых людей (одноместные палаты и т. д.), являются свидетельством того, что современные ОРИТ все более приобретают дизайн, дружелюбный пациентам. Современные ПУВ иногда воспринимаются специалистами здравоохранения как требующие больших изменений в плане госпитальной среды в целом. Основываясь на данных из США, программы ПУВ ведут к сокращениям

длительности госпитализации (от 0,7 до 2,7 сут), что является прямой экономией средств [38].

Выводы и направления будущей работы. Как уже было указано, одной из целей ведения пациентов в ОРИТ является купирование боли, агитации и предотвращение делирия. В плане профилактики ПИТС и общих рекомендаций ПУВ экспертами SCCM (Society of Critical Care Medicine) представлена концепция ABCDEF – оценка, предотвращение и управление *болью*, спонтанное *пробуждение* и *дыхание*, выбор *седации, делирий*: оценка, предотвращение и внедрение ранней активизации и упражнений, *вовлечение членов семьи*.

Внедрение ПУВ должно снизить потребность в койках отделений интенсивной терапии. Однако необходимо учитывать, что непредвиденные послеоперационные осложнения будут всегда, это может потребовать индивидуального подхода к конкретной ситуации. Вопрос о том, что мы можем сделать для хирургических пациентов, чтобы ускорить их выздоровление, в настоящее время стоит весьма актуально. Здесь есть несколько ключевых моментов, на которые следует обратить внимание. В первую очередь медикаментозная седация, анальгезия и предотвращение развития делирия. В этом компоненте ПУВ для улучшения качества ведения пациента требуется использование объективных шкал и разработанных протоколов с целью контроля и минимизации психотропной терапии. Далее существенным моментом является адекватная нутритивная поддержка, для осуществления которой проводятся предоперационный скрининг и динамическая оценка нутритивного статуса в послеоперационном периоде. Также важным моментом является ранняя активизация. Во многих протоколах ПУВ указывается на целесообразность активной физической реабилитации, даже если пациент на ИВЛ. При этом необходимо учитывать, что этот момент требует междисциплинарного подхода. Все члены команды должны быть знакомы с протоколами ведения пациентов для возможности их применения в области своей ответственности. Про-

фессиональные качества и правильное отношение к пациенту здесь крайне важны, а конечной целью всех усилий должны быть исключительно пациент и его благополучие.

Дальнейшим направлением по улучшению качества ведения пациентов в ОРИТ является разработка локальных информационных материалов посредством мультидисциплинарной команды или использование уже готовых материалов.

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. Ачкасов С. И., Лукашевич И. В., Суровегин Е. С. Влияние полноты реализации программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака, на эффективность лечения // Онколог. колопроктол. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 29–34.
2. Белкин А. А., Авдюнина И. А., Варако Н. А. и др. Реабилитация в интенсивной терапии. Методические рекомендации, 2015.
3. Есаков Ю. С., Раевская М. Б., Сизов В. А. и др. Философия ускоренной реабилитации в торакоабдоминальной хирургии // Хирургия: Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 11. – С. 88–92.
4. Затевахин И. И., Пасечник И. Н., Ачкасов С. И. и др. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке // Доктор.Ру. – 2016. – № 12 (129). – С. 8–21.
5. Затевахин И. И., Пасечник И. Н., Губайдуллин Р. Р. и др. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 9–10. – С. 4–8.
6. Махлай А. В., Пасечник И. Н., Губайдуллин Р. Р. и др. Стратегия седативной терапии у пациентов с послеоперационным делирием // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 2. – С. 152–157.
7. Adler J., Malone D. Early mobilization in the intensive care unit: A systematic review // *Cardiopulm. Phys. Ther. J.* – 2012. – Vol. 23. – P. 5–13.
8. Cannesson M., Ani F., Mythen M. et al. Anaesthesiology and perioperative medicine around the world: different names, same goals // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 114. – P. 8–9.
9. Barber E. A., Everard T., Holland A. E. Barriers and facilitators to early mobilization in intensive care: A qualitative study // *Austr. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 28. – P. 177–182.
10. Barr J., Fraser G. L., Puntillo K. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 263–306.
11. Chou R., Gordon D. B., de Leon-Casasola O. A. et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council // *J. Pain.* – 2016. – Vol. 17. – P. 131–157.
12. Dock W. The evil sequelae of complete bed rest // *JAMA.* – 1944. – Vol. 125. – P. 1083–1085.
13. Ely E., Gautam S., Margolin R. et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay // *Intens. Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 1892–1900.
14. Gosselink R., Bott J., Johnson M. et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients // *Intens. Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1188–1199.
15. Grover S., Sarkar S., Yaddanapudi L. N. et al. Intensive Care Unit delirium: A wide gap between actual prevalence and psychiatric referral // *J. Anaesth. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 33. – P. 480–486.
16. Hassan A., Rajamani A., Fitzsimons F. The 'MOVIN' project (Mobilization of Ventilated Intensive care patients at Nepean): A quality improvement project based on the principles of knowledge translation to promote nurse-led mobilization of critically ill ventilated patients // *Int. Crit. Care Nurs.* – 2017. – Vol. 42. – P. 36–43.

REFERENCES

1. Achkasov S.I., Lukashevich I.V., Surovegin E.S. Impact of completeness of fast track program implementation on treatment efficiency in the patients after segmented intestine resection due to cancer. *Onkolog. Koloproktol.*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 29–34. (In Russ.)
2. Belkin A.A., Avdyunina I.A., Varako N.A. et al. *Reabilitatsiya v intensivnoy terapii. Metodicheskie rekomendatsii*. [Rehabilitation in the intensive care. Guidelines]. 2015.
3. Esakov Yu.S., Raevskaya M.B., Sizov V.A. et al. Philosophy of enhanced recovery in thoracic abdominal surgery. *Khirurgiya. Journal im. N. I. Pirogova*, 2016, no. 11, pp. 88–92. (In Russ.)
4. Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Achkasov S.I. et al. Clinical recommendations on Fast Track introduction for patients having planned surgeries of segmented intestine. *Doktor.Ru*, 2016, no. 12 (129), pp. 8–21. (In Russ.)
5. Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Gubaydullin R.R. et al. Enhanced recovery after surgery: multi-disciplinary problem. *Khirurgiya. Journal im. N. I. Pirogova*, 2015, no. 9–10, pp. 4–8. (In Russ.)
6. Makhlay A.V., Pasechnik I.N., Gubaydullin R.R. et al. Sedative therapy strategy in the patients with post-operative delirium. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2017, no. 2, pp. 152–157. (In Russ.)
7. Adler J., Malone D. Early mobilization in the intensive care unit: A systematic review. *Cardiopulm. Phys. Ther. J.*, 2012, vol. 23, pp. 5–13.
8. Cannesson M., Ani F., Mythen M. et al. Anaesthesiology and perioperative medicine around the world: different names, same goals. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 114, pp. 8–9.
9. Barber E.A., Everard T., Holland A.E. Barriers and facilitators to early mobilization in intensive care: A qualitative study. *Austr. Crit. Care*, 2015, vol. 28, pp. 177–182.
10. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, pp. 263–306.
11. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A. et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J. Pain*, 2016, vol. 17, pp. 131–157.
12. Dock W. The evil sequelae of complete bed rest. *JAMA*, 1944, vol. 125, pp. 1083–1085.
13. Ely E., Gautam S., Margolin R. et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intens. Care Med.*, 2001, vol. 27, pp. 1892–1900.
14. Gosselink R., Bott J., Johnson M. et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intens. Care Med.*, 2008, vol. 34, pp. 1188–1199.
15. Grover S., Sarkar S., Yaddanapudi L.N. et al. Intensive Care Unit delirium: A wide gap between actual prevalence and psychiatric referral. *J. Anaesth. Clin. Pharmacol.*, 2017, vol. 33, pp. 480–486.
16. Hassan A., Rajamani A., Fitzsimons F. The 'MOVIN' project (Mobilization of Ventilated Intensive care patients at Nepean): A quality improvement project based on the principles of knowledge translation to promote nurse-led mobilization of critically ill ventilated patients. *Int. Crit. Care Nurs.*, 2017, vol. 42, pp. 36–43.

17. Hoffer L. J., Bistrian B. R. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 96. – P. 591–600.
18. Hoffer L. J., Bistrian B. R. What is the best nutritional support for critically ill patients? // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2014. – Vol. 3. – P. 172–174.
19. Mc Cusker J., Cole M. G., Dendukuri N. et al. Does delirium increase hospital stay? // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 539–546.
20. Kehlet H., Delaney C. P., Hill A. G. Perioperative medicine – the second round will need a change of tactics // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115. – P. 13–14.
21. Kehlet H. Fast-track surgery: A multidisciplinary collaboration // *ICU Manage Pract.* – 2017. – Vol. 17. – P. 138–139.
22. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation // *Br. J. Anaesth.* – 1997. – Vol. 78. – P. 606–617.
23. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief // *Acta Chir. Scand.* – 1988. – Vol. 550. – P. 22–28.
24. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia // *Br. J. Anaesth.* – 1989. – Vol. 63. – P. 189–195.
25. Kreymann K. G., Berger M. M., Deutz N. E. et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care // *Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 25. – P. 210–223.
26. Lassen K., Coolsen M., Slim K. et al. Pancreaticoduodenectomy: ERAS recommendations // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32. – P. 870–871.
27. Latronico N., Bolton C. F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 931–941.
28. Li Z., Peng X., Zhu B. et al. Active mobilization for mechanically ventilated patients: A systematic review // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 94. – P. 551–561.
29. McClave S. A., Taylor B. E., Martindale R. G. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2016. – Vol. 40. – P. 159–211.
30. Mitchell M. L., Kean S., Rattray J. E. et al. Family intervention to reduce delirium in hospitalized ICU patients: A feasibility randomized controlled trial // *Int. Crit. Care Nurs.* – 2017. – Vol. 40. – P. 77–84.
31. Needham D., Feldman D., Kho M. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 962–964.
32. Nordon-Craft A., Moss M., Quan D. et al. Intensive care unit-acquired weakness: implications for physical therapist management // *Phys Ther.* – 2012. – Vol. 92. – P. 1494–1506.
33. Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M. V. et al. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 101. – P. 143–194.
34. Reintam B. A., Starkopf J., Alhazzani W. et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 380–398.
35. Schweickert W. D., Kress J. P. Implementing early mobilization interventions in mechanically ventilated patients in the ICU // *Chest.* – 2011. – Vol. 140. – P. 1612–1617.
36. Steenhagen E. Enhanced recovery after surgery: it's time to change practice! // *Nutr. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 31. – P. 18–29.
37. Stevens R. D., Dowdy D. W., Michaels R. K. et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1876–1891.
38. Stone B., Grant C., Roda P. et al. Implementation costs of an enhanced recovery after surgery program in the United States: A financial model and sensitivity analysis based on experiences at a quaternary academic medical center // *J. Am. Coll. Surg.* – 2016. – Vol. 222. – P. 219–225.
39. Vincent J. L., Hall J. B., Slutsky A. S. Ten big mistakes in intensive care medicine // *Intens. Care Med.* – 2014. – Vol. 41. – P. 505–507.
40. Vincent J. L. Optimizing sedation in the ICU: the eCASH concept. *Signa vitae.* – 2017. – Vol. 13. – P. 10–13. doi: 10.22514/SV133.062017.1
41. Vincent J. L., Shehabi Y., Walsh T. S. et al. Comfort and patient-centered care without excessive sedation: the eCASH concept // *Intens. Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 962–971.
42. Wassenaar A., Rood P., Schoonhoven L. et al. The impact of nUrsiNg DELiRium Preventive INterventions in the Intensive Care Unit (UNDERPIN-ICU): a study protocol for a multicentre, stepped wedge randomized controlled trial // *Int. J. Nurs. Stud.* – 2017. – Vol. 68. – P. 1539–1546.
43. Wischmeyer P. E. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21 (Suppl. 3). – P. 316.
17. Hoffer L.J., Bistrian B.R. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012, vol. 96, pp. 591-600.
18. Hoffer L.J., Bistrian B.R. What is the best nutritional support for critically ill patients? *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, 2014, vol. 3, pp. 172-174.
19. Mc Cusker J., Cole M. G., Dendukuri N. et al. Does delirium increase hospital stay? *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2003, vol. 51, pp. 539-546.
20. Kehlet H., Delaney C.P., Hill A.G. Perioperative medicine – the second round will need a change of tactics. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 115, pp. 13-14.
21. Kehlet H. Fast-track surgery: A multidisciplinary collaboration. *ICU Manage Pract.*, 2017, vol. 17, pp. 138-139.
22. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.*, 1997, vol. 78, pp. 606-617.
23. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir. Scand.*, 1988, vol. 550, pp. 22-28.
24. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br. J. Anaesth.*, 1989, vol. 63, pp. 189-195.
25. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E. et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.*, 2006, vol. 25, pp. 210-223.
26. Lassen K., Coolsen M., Slim K. et al. Pancreaticoduodenectomy: ERAS recommendations. *Clin. Nutr.*, 2013, vol. 32, pp. 870-871.
27. Latronico N., Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.*, 2011, vol. 10, pp. 931-941.
28. Li Z., Peng X., Zhu B. et al. Active mobilization for mechanically ventilated patients: A systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2013, vol. 94, pp. 551-561.
29. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2016, vol. 40, pp. 159-211.
30. Mitchell M.L., Kean S., Rattray J.E. et al. Family intervention to reduce delirium in hospitalized ICU patients: A feasibility randomized controlled trial. *Int. Crit. Care Nurs.*, 2017, vol. 40, pp. 77-84.
31. Needham D., Feldman D., Kho M. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, pp. 962-964.
32. Nordon-Craft A., Moss M., Quan D. et al. Intensive care unit-acquired weakness: implications for physical therapist management. *Phys Ther.*, 2012, vol. 92, pp. 1494-1506.
33. Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M.V. et al. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006). *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2007, vol. 101, pp. 143-194.
34. Reintam B.A., Starkopf J., Alhazzani W. et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 380-398.
35. Schweickert W.D., Kress J.P. Implementing early mobilization interventions in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest*, 2011, vol. 140, pp. 1612-1617.
36. Steenhagen E. Enhanced recovery after surgery: it's time to change practice!. *Nutr. Clin. Pract.*, 2016, vol. 31, pp. 18-29.
37. Stevens R.D., Dowdy D.W., Michaels R.K. et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, pp. 1876-1891.
38. Stone B., Grant C., Roda P. et al. Implementation costs of an enhanced recovery after surgery program in the United States: A financial model and sensitivity analysis based on experiences at a quaternary academic medical center. *J. Am. Coll. Surg.*, 2016, vol. 222, pp. 219-225.
39. Vincent J.L., Hall J.B., Slutsky A.S. Ten big mistakes in intensive care medicine. *Intens. Care Med.*, 2014, vol. 41, pp. 505-507.
40. Vincent J.L. Optimizing sedation in the ICU: the eCASH concept. *Signa vitae*, 2017, vol. 13, pp. 10–13. doi: 10.22514/SV133.062017.1
41. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S. et al. Comfort and patient-centered care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intens. Care Med.*, 2016, vol. 42, pp. 962-971.
42. Wassenaar A., Rood P., Schoonhoven L. et al. The impact of nUrsiNg DELiRium Preventive INterventions in the Intensive Care Unit (UNDERPIN-ICU): a study protocol for a multicentre, stepped wedge randomized controlled trial. *Int. J. Nurs. Stud.*, 2017, vol. 68, pp. 1539-1546.
43. Wischmeyer P.E. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, suppl. 3). pp. 316.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой
УД Президента РФ»,
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.

Губайдуллин Ренат Рамилевич

доктор медицинских наук,
начальник Центра анестезиологии-реаниматологии.
E-mail: tempcor@list.ru

Гусакова Елена Викторовна

доктор медицинских наук,
начальник Центра реабилитации.
E-mail: gev@cchp.ru

Черемисов Вадим Владимирович

кандидат медицинских наук,
руководитель Центра онкологии.
E-mail: doctorcheremisov@yandex.ru

Рымарчук Роман Александрович

заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии (нейрореанимации).
E-mail: rymarchuk@bk.ru

Кулаков Владимир Владимирович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии.
E-mail: vovanija@gmail.com

Черепанова Оксана Николаевна

Медицинский институт Российского университета
дружбы народов,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
факультетской хирургии.
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
E-mail: cherepanova-on@rudn.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Clinical Hospital with Polyclinic by the Russian
President Administration,
15, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359

Renat R. Gubaydullin

Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Center.
Email: tempcor@list.ru

Elena V. Gusakova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Rehabilitation Center.
Email: gev@cchp.ru

Vadim V. Cheremisov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Oncology Center.
Email: doctorcheremisov@yandex.ru

Roman A. Rymarchuk

Head of Intensive Care Department
(Neurologic Critical Care).
Email: rymarchuk@bk.ru

Vladimir V. Kulakov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: vovanija@gmail.com

Oksana N. Cherepanova

Medical Institute by Peoples' Friendship University,
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Faculty Surgery Department.
6, Miklukho-Maklaya St.,
Moscow, 117198
Email: cherepanova-on@rudn.ru



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С. Н. АВДЕЕВ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, РФ

В лекции рассматриваются механизмы ухудшения газообмена при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Показано, что быстрая диагностика и лечение обострений являются важной целью «управления» ХОБЛ. Ограничение экспираторного воздушного потока с последующим нарастанием динамической легочной гиперинфляции, по-видимому, являются наиболее важными патофизиологическими механизмами при обострении ХОБЛ, имеющими катастрофические последствия для респираторной системы в отношении механики дыхания и газообмена. Ассоциированные нарушения сердечно-легочных взаимодействий у некоторых пациентов также, несомненно, играют важную роль.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, острая дыхательная недостаточность, легочная гиперинфляция, ограничение воздушного потока, механика дыхания, газообмен, легочная гипертензия

Для цитирования: Авдеев С. Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 75-82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82

PATHOLOGIC PHYSIOLOGY OF EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S. N. AVDEEV

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Pulmonology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

The lecture describes the mechanisms of deterioration of respiratory exchange during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It has been demonstrated that the rapid diagnosis and treatment of exacerbations is an important part of COPD management. The restriction of expiratory airflow followed by the increased dynamic pulmonary hyperinflation seems to be the most important pathophysiological mechanism in COPD exacerbation, which has catastrophic consequences for the respiratory system with respect to respiratory mechanics and gas exchange. In some patients, associated disorders of cardiopulmonary interactions also undoubtedly play an important role.

Key words: COPD exacerbation, acute respiratory failure, pulmonary hyperinflation, airflow restriction, respiration mechanics, gas exchange, pulmonary hypertension

For citations: Avdeev S.N. Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 75-82. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2, 28]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ займет 5-е место по ущербу, наносимому заболеванием. ХОБЛ является одной из ведущих причин смерти, и ожидается, что она выйдет на 7-е место в мире в качестве причины потери трудоспособности [26, 48].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ [1, 28]. Рекомендации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) определяют обострение ХОБЛ как «острое состояние, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и требует изменения терапии» [28]. Клинические проявления обострений ХОБЛ разнообразны и могут быть связаны как с респираторной инфекцией, так и с другими провоцирующими факторами, при этом определение этиологии обострений может представлять собой трудную задачу. На сегодняшний день отсутствуют инструменты, облегчающие диагностику обострений ХОБЛ и способные предсказать их продолжительность [32].

Обострения ХОБЛ, требующие госпитализации в стационар, считаются тяжелым состоянием и ас-

социируются с увеличением риска летального исхода на 30–43% в течение 12 мес. после обострения [17, 41, 45]. Доказана прямая связь между числом тяжелых обострений и показателями смертности у госпитализированных пациентов с ХОБЛ [7]. Основной причиной смерти больных с обострением ХОБЛ является острая дыхательная недостаточность (ОДН) [49].

Нарушения механики дыхания. Морфологическим субстратом обострения ХОБЛ является усиление воспалительного процесса в дыхательных путях (аккумуляция нейтрофилов и макрофагов, десквамация эпителиальных клеток), преимущественно на уровне периферических бронхов [20]. В свою очередь воспаление ведет к нарастанию бронхиальной обструкции за счет отека слизистого и подслизистого слоев бронхов и бронхиол, накопления бронхиального секрета и развития бронхоспазма вследствие эффектов провоспалительных медиаторов [39].

Обострение ХОБЛ характеризуется значительным повышением сопротивления дыхательных путей. По данным исследований, выполненных у больных с ОДН в условиях отделения интенсивной терапии, общее сопротивление респираторной системы R_{rs} может достигать $26,4 \pm 13,4$ см H_2O (при норме $4,8 \pm 2,1$ см H_2O) [43]. Интересно, что

повышение Rrs происходит не только за счет увеличения сопротивления дыхательных путей R_{int}, но и за счет т. н. эффективного дополнительного сопротивления ΔR_{rs} , отражающего вязкоэластичное «поведение» легочной ткани и неравномерность констант времени легочных единиц (на долю ΔR_{rs} может приходиться до 60% от величины Rrs) [43]. Эластические свойства легких также значительно нарушены при обострении ХОБЛ. Статический комплаенс (податливость) легких и грудной клетки у больных ХОБЛ и у здоровых людей могут не иметь значительных различий, однако динамический комплаенс легких у больных с обострением ХОБЛ всегда заметно снижен [29].

С точки зрения патофизиологии при обострении ХОБЛ важнейшую роль играет легочная гиперинфляция (ЛГИ). ЛГИ определяется как увеличение конечно-эспираторного объема легких выше предсказанных значений. У здоровых людей при обычном спокойном дыхании конечно-эспираторный объем легких (т. е. функциональная остаточная емкость – FRC) равен объему релаксации легочной системы (V_r), т. е. объему легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю [27] (рис. 1).

В условиях потери эластической тяги легких (эмфизема) происходит увеличение V_r , что и является причиной увеличения FRC, т. е. статической ЛГИ [37]. Однако статическая гиперинфляция играет относительно скромную роль в изменении механики дыхания у больных с ХОБЛ, за исключением случаев с первичной эмфиземой легких [37], более важное значение имеет динамическая ЛГИ.

Динамической ЛГИ называется состояние, при котором FRC превышает V_r в результате недостаточного времени выдоха для декомпрессии легкого до уровня V_r до начала следующего вдоха [37]. Такое состояние возникает при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока в условиях относительного уменьшения времени выдоха [35].

Ограничение экспираторного воздушного потока определяется как достижение большим максимального уровня экспираторного потока уже в условиях покоя при спокойном дыхании [33]. Нарушение эластической поддержки альвеол обуславливает динамическую компрессию малых дыхательных путей во время фазы выдоха и замедление эвакуации воздуха из альвеол. Потеря эластической отдачи легких приводит к снижению движущего давления для экспираторного потока, который также может быть снижен по причине увеличенного бронхиального сопротивления вследствие повышенного бронхоторного тонуса, воспалительных изменений стенки бронхов и наличия секрета в просвете дыхательных путей. Ассоциация 1) снижения движущего давления, 2) динамической компрессии малых дыхательных путей и 3) уменьшения просвета дыхательных путей приводит у больных ХОБЛ к ограничению воздушного потока даже во время спокойного дыхания (рис. 2) [42]. Т. е. очень важной

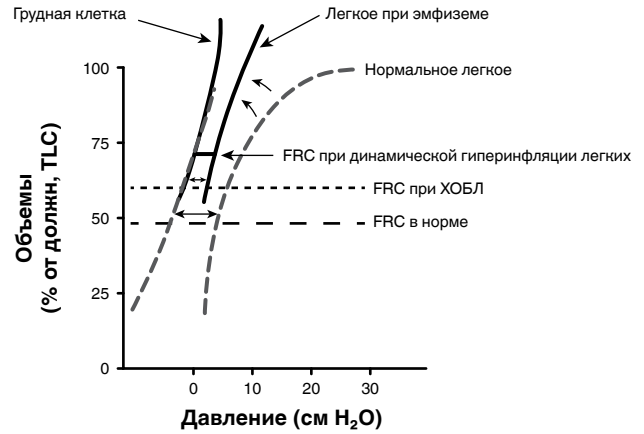


Рис. 1. Кривые давление – объем легких и грудной клетки. В норме FRC является объемом, который достигается в результате равновесия между давлениями отдачи легких и грудной клетки в условиях покоя дыхательной мускулатуры (пунктирная линия). При потере эластической ткани легких, как при эмфиземе, происходит снижение давления отдачи легких. Вследствие этого FRC повышается, что и определяется как легочная гиперинфляция (короткий пунктир). Динамическая легочная гиперинфляция наступает тогда, когда FRC не в состоянии вернуться к исходным значениям, что приводит к созданию положительного давления в альвеолах в фазу выдоха (PEEP)

Fig. 1. Pressure – volume curves for lungs and thoracic cage. Normally, FRC is the volume that is achieved as a result of the equilibrium between return pressures of lungs and thoracic cage in the resting respiratory muscles (dashed line). With the loss of pulmonary elastic tissue of the lungs, as with emphysema, the pulmonary return pressure is reduced. Consequently, FRC increases, which is defined as pulmonary hyperinflation (short dotted line). Dynamic pulmonary hyperinflation occurs when the FRC is unable to return to baseline values, which results in positive pressure in alveoli during the expiratory phase (PEEP)

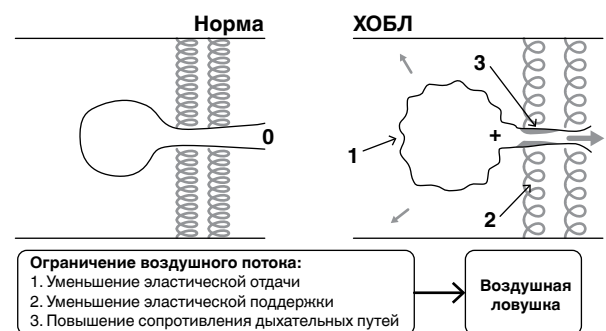


Рис. 2. Механизмы ограничения воздушного потока и воздушной ловушки

Fig. 2. Mechanisms of airflow restriction and air trap

при ХОБЛ является такая причинно-следственная связь: ограничение экспираторного воздушного потока → воздушная ловушка → ЛГИ.

ЛГИ неблагоприятно влияет на дыхательную мускулатуру, в первую очередь на диафрагму, приводя к снижению ее функции как генератора дав-

ления в дыхательных путях (pressure-generating capacity) [13]. В исследовании T. Similowski et al. показано, что причиной слабости диафрагмы у больных ХОБЛ являются не изменения самой мышечной ткани, а именно ЛГИ, так как в условиях приближения к нормальным легочным объемам сократительная способность диафрагмы при ХОБЛ может быть полностью сохранена [42].

При ЛГИ диафрагма поставлена в невыгодные условия: во-первых, происходят укорочение длины диафрагмы и ее смещение в менее выгодную позицию на кривой длина – напряжение; во-вторых, ЛГИ меняет геометрию диафрагмы – происходит ее уплощение, а следовательно, увеличение радиуса кривизны диафрагмы и снижение ее силы сокращения (рис. 3) [15].

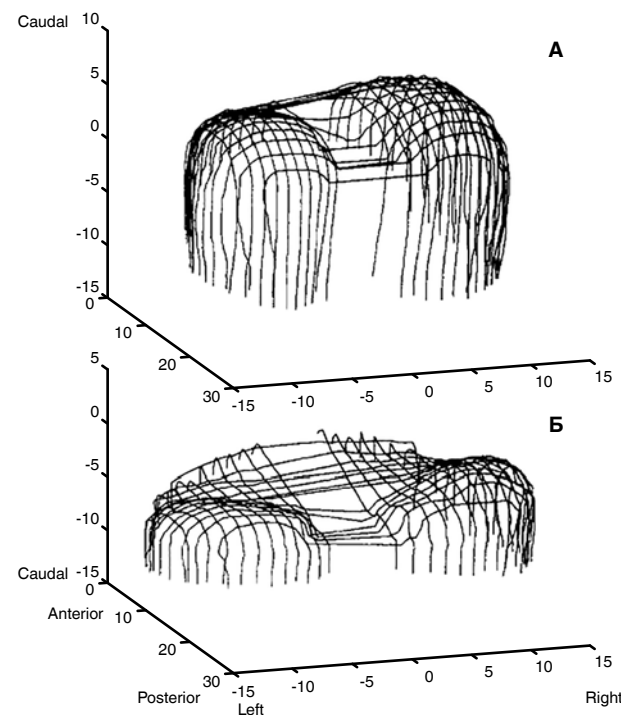


Рис. 3. Трехмерная реконструкция диафрагмы у здорового добровольца (А) и больного ХОБЛ (Б) при объеме на уровне FRC (спиральная компьютерная томография): значительное уплощение диафрагмы и увеличение ее радиуса при ХОБЛ (Cassart et al., 1997)

Fig. 3. Three-dimensional reconstruction of the diaphragm of a healthy volunteer (A) and a patient with COPD (B) with volume at the level of FRC (spiral computed tomography): significant flattening of the diaphragm and increasing of its radius in case of COPD (Cassart et al., 1997)

Еще одним из основных неблагоприятных последствий динамической гиперинфляции легких является создание «внутреннего» положительного давления в конце выдоха (intrinsic positive end-expiratory pressure или РЕЕРi) – давления эластической отдачи респираторной системы вследствие неполного опорожнения легких в конце выдоха [10]. В норме РЕЕРi отсутствует, т. е.

равно нулю, у больных ХОБЛ в тяжелом состоянии вне обострения уровень РЕЕРi не превышает 7–9 см вод. ст. [30], а при ОДН максимальные значения РЕЕРi достигают 20–22 см вод. ст. [11]. Наличие РЕЕРi приводит к увеличению нагрузки на респираторный аппарат и повышению работы дыхания. В условиях РЕЕРi инициация сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом инспираторного потока, инспираторный поток начинается только тогда, когда давление, развиваемое инспираторными мышцами, превышает РЕЕРi, так как только в этом случае альвеолярное давление становится отрицательным (рис. 4) [42]. Таким образом, РЕЕРi является инспираторной пороговой нагрузкой (threshold load), которая увеличивает эластическую работу дыхания [25]. Выраженное повышение РЕЕРi приводит к значительным гемодинамическим нарушениям: снижению венозного возврата и сердечного выброса [38].

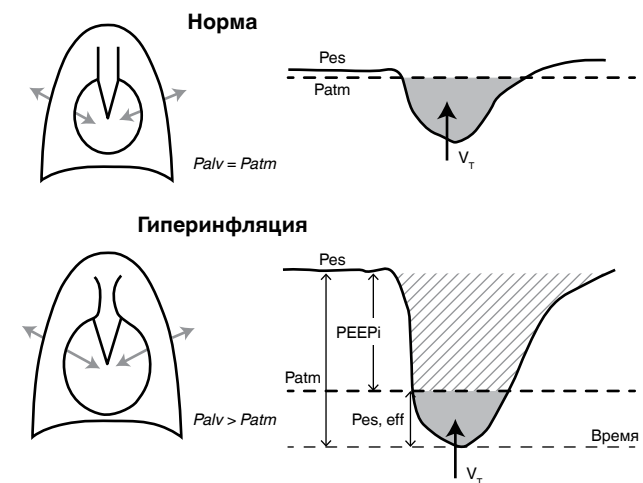


Рис. 4. Инспираторная работа дыхания в условиях гиперинфляции. В норме (вверху) в конце выдоха эластические силы легких и грудной клетки уравновешены, альвеолярное давление (P_{alv}) равно атмосферному (P_{atm}), все усилие сокращения дыхательных мышц (P_{es}) затрачивается на продукцию дыхательного объема (V_T). В условиях гиперинфляции (внизу) в конце выдоха P_{alv} выше P_{atm} (на величину РЕЕРi), сокращение дыхательных мышц приводит к продукции V_T только после преодоления РЕЕРi. Заштрихованная зона показывает избыточную работу дыхания, затраченную на преодоление пороговой нагрузки (Similowski et al., 1999)

Fig. 4. Inspiratory respiration in case of hyperinflation. Normally (at the top) at the end of expiration, the elastic forces of lungs and thoracic cage are balanced, the alveolar pressure (P_{alv}) is equal to atmospheric (P_{atm}), all the effort of respiratory muscles (P_{es}) is used for production of tidal volume (V_T). In conditions of hyperinflation (below) at the end of expiration, P_{alv} superceeds P_{atm} (by the value of РЕЕРi), respiratory muscles activity leads to the production of V_T only after overcoming РЕЕРi. The shaded area shows excess respiration activity spent on overcoming a threshold load (Similowski et al., 1999)

Еще одним механизмом повышения работы дыхания при динамической ЛГИ является повышение эластической работы дыхания вследствие смещения дыхательного объема в сторону высоких легочных объемов. Таким образом, дыхание происходит на плоской части кривой давление – объем, где compliance легких значительно снижен [37]. Кроме того, парадоксальное движение внутрь нижних отделов грудной клетки во время вдоха также существенно повышает эластическую работу дыхания [35]. Основные компоненты работы дыхания представлены на рис. 5 [18].

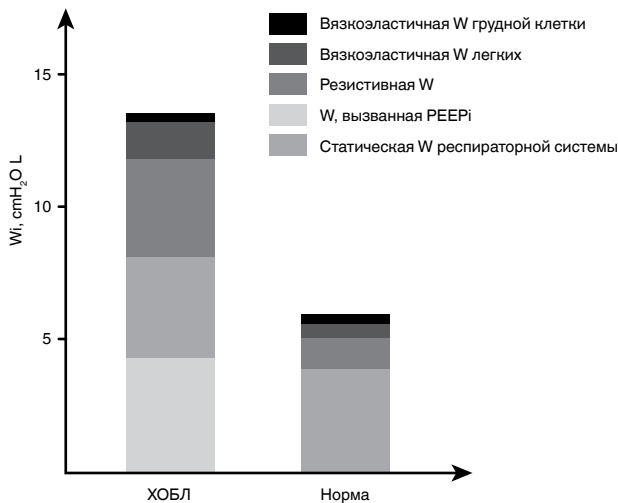


Рис. 5. Компоненты инспираторной работы дыхания у больных с обострением ХОБЛ (Coussa et al., 1993)

Fig. 5. Components of inspiratory respiration in patients with exacerbation of COPD (Coussa et al., 1993)

Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению у больных одышки при физической нагрузке [27].

Механизмы ухудшения газообмена во время обострения ХОБЛ. Основным механизмом ухудшения газообмена при обострении ХОБЛ является усугубление вентиляционно-перфузионного (V_A/Q) баланса, причем этот эффект потенцируется снижением содержания кислорода в смешанной венозной крови (PvO_2) вследствие повышения потребления кислорода (VO_2). Снижение PvO_2 частично компенсируется повышением сердечного выброса [9].

Увеличения «анатомического» шунта при ОДН у больных ХОБЛ обычно не происходит [9], за исключением особых случаев обострения ХОБЛ, обусловленных пневмонией, отеком легких, ателектазом [46]. Данный феномен объясняется тем, что, несмотря на выраженные нарушения равномерности вентиляции и практически полную окклюзию дыхательных путей, отсутствуют регионы легких с сохраненной перфузией и полным отсутствием какой-либо вентиляции. Такая ситуация возможна, если альвеолы, находящиеся за окклюзированными

дыхательными путями, получают коллатеральную вентиляцию через дыхательные пути, проходимость которых поддерживается вследствие перерастяжения окружающей паренхимы легких. Развитию коллатеральной вентиляции благоприятствует перерастяжение легких, и особое значение коллатеральные пути приобретают при развитии выраженной эмфиземы легких [44].

При ОДН, по сравнению со стабильным периодом заболевания, большая пропорция легочного кровотока приходится на плохо вентилируемые регионы с низкими соотношениями V_A/Q . Увеличение областей с плохой вентиляцией является результатом повышения обструкции дыхательных путей вследствие воспаления, бронхоспазма, продукции бронхиального секрета. При этом во время обострения ХОБЛ не произошло повышения величины шунта, что указывает на отсутствие полностью окклюзированных дыхательных путей и эффективной коллатеральной вентиляции [44].

Однако усиление V_A/Q -дисбаланса не может полностью объяснить нарастание гипоксемии при ОДН, существуют и другие факторы, которые вносят определенный вклад в этот процесс. Наиболее значимым из них является повышение VO_2 (рис. 6). Согласно принципу Фика, при повышении потребления кислорода тканями PvO_2 будет снижаться при условии, если другие факторы останутся неизменными, для данных V_A/Q -отношений существует определенная закономерность: чем меньше PvO_2 , тем ниже PaO_2 [47]. Следует отметить, что небла-

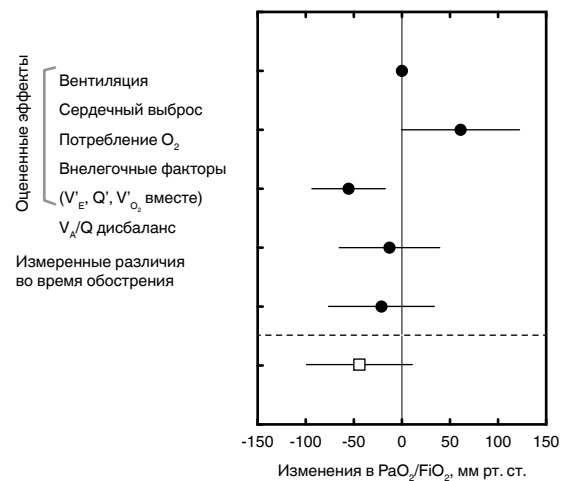


Рис. 6. Анализ относительного вклада различных факторов в изменение PaO_2/FiO_2 во время обострения ХОБЛ.

V'_E – минутная вентиляция, Q' – сердечный выброс, V'_{O_2} – потребление кислорода, V_A/Q – вентиляционно-перфузионный дисбаланс. Линии означают 95%-ный ДИ (Barbera et al., 1997)

Fig. 6. Analysis of the relative contribution of various factors to the change in PaO_2/FiO_2 during COPD exacerbation.

V'_E – minute ventilation, Q' – cardiac output, V'_{O_2} – oxygen consumption, V_A/Q – ventilation/perfusion mismatch. Lines mean 95% CI (Barbera et al., 1997)

гоприятный эффект повышения VO_2 частично компенсируется повышением сердечного выброса, что приводит к некоторому увеличению концентрации кислорода в смешанной венозной крови без изменений степени V_A/Q -дисбаланса. Однако данный компенсаторный механизм не может полностью уравновесить влияние VO_2 на газовый состав артериальной крови. Таким образом, сердечный выброс имеет важное значение при обострении ХОБЛ, и терапия, приводящая к снижению сердечного выброса (диуретики, ограничение жидкостей, препараты с отрицательным инотропным действием), может привести к усугублению нарушения газообмена.

Повышение VO_2 при ОДН на фоне ХОБЛ может быть следствием различных факторов: увеличения работы дыхательных мышц, повышения скорости метаболизма, терапии β_2 -агонистами. Ведущую роль в повышении VO_2 всего тела играет возрастание энергетической цены дыхания вследствие повышения резистентности дыхательных путей и нарастания динамической гиперинфляции легких [4]. Терапия β_2 -агонистами также оказывает значительный эффект на скорость метаболизма [4] и может являться причиной сохранения выраженной гипоксемии даже при улучшении распределения вентиляции и перфузии.

Минутная вентиляция при обострении ХОБЛ практически не меняется, иногда даже отмечается небольшое ее повышение [9]. Эта находка подтверждает справедливость положения о том, что нарастание гиперкапнии при ОДН на фоне ХОБЛ связано не с развитием гиповентиляции, а с повышением V_A/Q -дисбаланса и изменением дыхательного паттерна [9].

Объяснение связи между гипоксемией, с одной стороны, и V_A/Q -дисбалансом и повышением VO_2 , с другой стороны, помогает подойти к терапии ОДН, учитывая оба этих важнейших фактора. Бронходилаторы и противовоспалительные препараты могут улучшить V_A/Q -отношения вследствие уменьшения бронхиальной обструкции и динамической гиперинфляции легких. Более того, уменьшение нагрузки на аппарат дыхания путем снижения резистентности дыхательных путей или проведения респираторной поддержки оказывает существенный благоприятный эффект на газообмен.

Одной из проблем интенсивной терапии при ОДН на фоне ХОБЛ является так называемая кислород-индуцированная гиперкапния. Раньше, при отсутствии четких рекомендаций и контроля кислородотерапии, тяжелая гиперкапния после назначения O_2 развивалась у 90% больных, причем в 30% случаев гиперкапния сопровождалась нарушением сознания [14]. При развитии концепции контролируемой кислородотерапии выраженная гиперкапния развивается намного реже, в среднем прирост PaO_2 на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается повышением PaCO_2 на 1–5 мм рт. ст., хотя у некоторых больных ХОБЛ кислород-индуцированная гиперкапния по-прежнему является важной

проблемой. Замечено, что значительное повышение уровня углекислоты развивается только при ОДН и не наблюдается при длительной кислородотерапии у больных в стабильном, хотя и тяжелом состоянии [40]. Отмечена достоверная зависимость между начальным уровнем PaO_2 и величиной прироста PaCO_2 [22].

Длительное время феномен O_2 -индуцированной гиперкапнии трактовался с позиций классической теории о снижении или полном отсутствии ответа дыхательного центра на углекислоту в условиях хронической гиперкапнии [21]. Таким образом, назначение O_2 должно вести к депрессии гипоксического респираторного драйва и, следовательно, гиповентиляции и повышению PaCO_2 . Однако в исследовании М. Aubier et al. показано, что назначение 100%-ного кислорода больным ОДН на фоне ХОБЛ привело к росту PaCO_2 в среднем на 23 мм рт. ст. (35%), в то время как минутная вентиляция снизилась только на 7% и могла быть ответственна только за увеличение PaCO_2 на 5–6 мм рт. ст. [8]. Дальнейшее нарастание гиперкапнии объяснено эффектом Холдейна и увеличением функционального мертвого пространства.

Эффект Холдейна (Haldane effect) заключается в снижении сродства углекислоты к оксигемоглобину по сравнению с восстановленным гемоглобином (оксигемоглобин – более сильная кислота, чем гемоглобин) и, как следствие, повышении PaCO_2 при том же содержании CO_2 в крови [24]. Выраженность эффекта Холдейна пропорциональна разнице между сатурацией гемоглобина кислородом в смешанной венозной и артериальной крови. На компьютерной модели распределения вентиляции и перфузии и легочного кровотока показано, что эффект Холдейна может быть ответственен за 44% повышения PaCO_2 при кислородотерапии [31].

Повышение функционального мертвого пространства, вероятнее всего, связано с устранением легочной гипоксической вазоконстрикции и перераспределением легочного кровотока от регионов с высокими V_A/Q -соотношениями в сторону регионов с низкими V_A/Q -соотношениями. Таким образом, происходят увеличение отношения вентиляции к перфузии в регионах с высокими V_A/Q -соотношениями и повышение физиологического мертвого пространства [6].

Важно помнить, что при развитии кислородо-индуцированной гиперкапнии грубой ошибкой является прекращение кислородотерапии, так как падение PaO_2 будет происходить быстрее, чем элиминация из организма CO_2 , и наступит момент, когда вследствие высокого парциального давления CO_2 в альвеолах произойдет снижение PAO_2 , и PaO_2 до значений более низких, чем исходные [6]. В подобных ситуациях правильной тактикой является проведение мероприятий, направленных на улучшение механики дыхания (бронходилаторы, мобилизация и удаление мокроты) и инициация респираторной поддержки.

Нарушение функции сердца при обострении ХОБЛ. Очевидно, что сердце и легкие объединены общей физиологией. У пациентов с обострением ХОБЛ повышена работа дыхания, потребность в кислороде может повышаться более чем в 2 раза при спонтанном дыхании, тогда как у здоровых лиц при 10-кратном увеличении вентилизации потребность кислорода увеличивается только на 25% [16]. Повышенная работа дыхания, особенно с гипервентиляцией, покрывает только 50% потребности кислорода, что может составить реальную проблему для компрометированного сердца [3].

При обострении ХОБЛ происходит дальнейшее повышение давления в легочной артерии, во что значимый вклад вносят нарастание гипоксемии, ацидемии и изменения механики дыхания [36]. Если среднее давление в легочной артерии (Рра) у большинства стабильных больных ХОБЛ с гипоксемией составляет 25–36 мм рт. ст., то при обострении Рра может достигать 45–70 мм рт. ст. [36]. В условиях высокой легочной гипертензии происходит снижение фракции выброса из правого желудочка и часто – снижение сердечного выброса как следствие препятствия выбросу из правого желудочка, так и по причине снижения системного венозного притока. В свою очередь снижение кровотока к дыхательным мышцам является дополнительным фактором, способствующим развитию утомления дыхательной мускулатуры [34], кроме того, низкий сердечный выброс ведет к снижению оксигенации

смешанной венозной крови и дальнейшему усугублению газообмена.

Водно-электролитный баланс также страдает у пациентов с обострением ХОБЛ. Это объясняется патологической продукцией натрийуретических гормонов в результате гипоксии и растяжением легочных сосудов и правых отделов сердца [36]. Предполагается, что в развитии водно-электролитных нарушений играют роль системные воспалительные эффекты [19]. Повышенное внутригрудное давление (РЕЕРi) ограничивает венозный возврат крови и уменьшает сердечный выброс [3]. Кроме того, при ХОБЛ происходит активация нейрогуморальной регуляции, что ведет к нестабильности парасимпатической и симпатической системы [5]. Это может обуславливать у больных ХОБЛ риск развития аритмий и внезапной смерти.

Заключение

Быстрая диагностика и лечение обострений являются важной целью «управления» ХОБЛ. Ограничение экспираторного воздушного потока с последующим нарастанием динамической ЛГИ, по-видимому, являются наиболее важными патофизиологическими механизмами при обострении ХОБЛ, имеющими катастрофические последствия для респираторной системы в отношении механики дыхания и газообмена. Ассоциированные нарушения сердечно-легочных взаимодействий у некоторых пациентов также, несомненно, играют важную роль.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.
2. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian experience of creating clinical COPD guidelines and a clinical decision making algorithm // Internat. J. COPD. – 2018. – Vol. 13. – P. 183–187.
3. Aliverti A., Macklem P. T. How and why exercise is impaired in COPD // Respiration (Herrlisheim). – 2001. – Vol. 68. – P. 229–239.
4. Amoroso P., Wilson S. R., Moxham J. et al. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects // Thorax. – 1993. – Vol. 48. – P. 882–885.
5. Andreas S., Anker S. D., Scanlon P. D. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 3618–3624.
6. Anthonisen N. R. Hypoxemia and O₂ therapy // Am. Rev. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 142. – P. 729–733.
7. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review // BMC Med. – 2011. – Vol. 9. – P. 7.
8. Aubier M., Murciano D., Milic-Emili J. et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases, in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure // Am. Rev. Respir. Dis. – 1980. – Vol. 122. – P. 747–754.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, no. 3, pp. 15–54. (In Russ.)
2. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian experience of creating clinical COPD guidelines and a clinical decision making algorithm. *Internat. J. COPD*, 2018, vol. 13, pp. 183–187.
3. Aliverti A., Macklem P.T. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration (Herrlisheim)*, 2001, vol. 68, pp. 229–239.
4. Amoroso P., Wilson S.R., Moxham J. et al. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax*, 1993, vol. 48, pp. 882–885.
5. Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*, 2005, vol. 128, pp. 3618–3624.
6. Anthonisen N.R. Hypoxemia and O₂ therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, vol. 142, pp. 729–733.
7. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med.*, 2011, vol. 9, pp. 7.
8. Aubier M., Murciano D., Milic-Emili J. et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases, in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, vol. 122, pp. 747–754.

9. Barbera J. A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* - 1997. - Vol. 10. - P. 1285-1291.
10. Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation // *Intens. Care Med.* - 2002. - Vol. 28. - P. 1376-1378.
11. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R. et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1988. - Vol. 138. - P. 355-361.
12. Burrows B., Kettel L. J., Niden A. H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease // *N. Engl. J. Med.* - 1972. - Vol. 286. - P. 912-918.
13. Calverley P. M. A., Koulouris N. G. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 25. - P. 186-199.
14. Campbell E. J. M. The J. Burns Amberson Lecture: the management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1967. - Vol. 96. - P. 626-639.
15. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P. A. et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1997. - Vol. 156. - P. 504-508.
16. Cherniack R. M., Cherniack L., Naimark A. Respiration in health and disease // Philadelphia: W. B. Saunders. - 1972. - P. 323-324.
17. Connors A. F. Jr., Dawson N. V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risk Treatments) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 154. - P. 959-967.
18. Coussa M. L., Guein C., Eissa N. T. et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients // *J. Appl. Physiol.* - 1993. - Vol. 75. - P. 1711-1719.
19. de Leeuw P. W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease // *Eur. Respir. J. Suppl.* - 2003. - Vol. 46. - P. 33-40.
20. Derenne J.-P., Fleury B., Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1988. - Vol. 138. - P. 1006-1033.
21. Donald K. W. Neurological effects of oxygen // *Lancet.* - 1949. - Vol. 12. - P. 883-885.
22. Eldridge F., Gherman C. Studies of oxygen administration in respiratory failure // *Ann. Intern. Med.* - 1968. - Vol. 68. - P. 569-578.
23. Ferguson G. Why does the lung hyperinflate? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2006. - Vol. 3. - P. 176-179.
24. Ferguson J. K. W., Roughton F. J. W. The direct chemical estimation of carbaminocompounds of CO₂ with haemoglobin // *J. Physiol.* - 1934. - Vol. 83. - P. 68-102.
25. Fleury B., Murciano D., Talamo C. et al. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1985. - Vol. 131. - P. 822-827.
26. GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators: global, regional and national life expectancy, all-causes mortality and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2015 // *Lancet.* - 2016. - Vol. 388. - P. 1459-1544.
27. Gibson G. J. Pulmonary hyperinflation a clinical overview // *Eur. Respir. J.* - 1996. - Vol. 9. - P. 2640-2649.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2019 report is available on www.goldcopd.com.
29. Guerin C., Coussa M. L., Eissa N. T. et al. Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients // *J. Appl. Physiol.* - 1993. - Vol. 74. - P. 1570-1580.
30. Haluszka J., Chartrand D. A., Grassino E. et al. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1990. - Vol. 141. - P. 1194-1197.
31. Hanson C. W., Marshall B. E., Frash H. F. et al. Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 24. - P. 23-28.
32. Husebo G. R., Bakke P. S., Aanerud M. et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD cohort study // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9. - P. e109721.
9. Barbera J. A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 1997, vol. 10, pp. 1285-1291.
10. Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation. *Intens. Care Med.*, 2002, vol. 28, pp. 1376-1378.
11. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R. et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, vol. 138, pp. 355-361.
12. Burrows B., Kettel L. J., Niden A. H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.*, 1972, vol. 286, pp. 912-918.
13. Calverley P. M. A., Koulouris N. G. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 25, pp. 186-199.
14. Campbell E. J. M. The J. Burns Amberson Lecture: the management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967, vol. 96, pp. 626-639.
15. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P. A. et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, vol. 156, pp. 504-508.
16. Cherniack R. M., Cherniack L., Naimark A. Respiration in health and disease. *Philadelphia, W.B. Saunders.* 1972, pp. 323-324.
17. Connors A. F. Jr., Dawson N. V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risk Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, vol. 154, pp. 959-967.
18. Coussa M. L., Guein C., Eissa N. T. et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J. Appl. Physiol.*, 1993, vol. 75, pp. 1711-1719.
19. de Leeuw P. W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur. Respir. J., suppl.* 2003, vol. 46, pp. 33-40.
20. Derenne J.-P., Fleury B., Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 1988, vol. 138, pp. 1006-1033.
21. Donald K. W. Neurological effects of oxygen. *Lancet*, 1949, vol. 12, pp. 883-885.
22. Eldridge F., Gherman C. Studies of oxygen administration in respiratory failure. *Ann. Intern. Med.*, 1968, vol. 68, pp. 569-578.
23. Ferguson G. Why does the lung hyperinflate? *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2006, vol. 3, pp. 176-179.
24. Ferguson J. K. W., Roughton F. J. W. The direct chemical estimation of carbamino compounds of CO₂ with haemoglobin. *J. Physiol.*, 1934, vol. 83, pp. 68-102.
25. Fleury B., Murciano D., Talamo C. et al. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, vol. 131, pp. 822-827.
26. GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators: global, regional and national life expectancy, all-causes mortality and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2015. *Lancet*, 2016, vol. 388, pp. 1459-1544.
27. Gibson G. J. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur. Respir. J.*, 1996, vol. 9, pp. 2640-2649.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2019 report is available on www.goldcopd.com.
29. Guerin C., Coussa M. L., Eissa N. T. et al. Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients. *J. Appl. Physiol.*, 1993, vol. 74, pp. 1570-1580.
30. Haluszka J., Chartrand D. A., Grassino E. et al. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 1990, vol. 141, pp. 1194-1197.
31. Hanson C. W., Marshall B. E., Frash H. F. et al. Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, pp. 23-28.
32. Husebo G. R., Bakke P. S., Aanerud M. et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease - results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, pp. e109721.

33. Hyatt R.E. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1961. - Vol. 83. - P. 676-683.
34. Kawagoe Y., Permutt S., Fessler H.E. Hyperinflation with intrinsic PEEP and respiratory muscle blood flow // *J. Appl. Physiol.* - 1994. - Vol. 77. - P. 2440-2448.
35. Macklem P.T. Hyperinflation // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1984. - Vol. 129. - P. 1-2.
36. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1994. - Vol. 150. - P. 833-852 and 1158-1168.
37. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP: consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Rec. Progress Med.* - 1990. - Vol. 81. - P. 733-737.
38. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically-ventilated patients with airflow obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1982. - Vol. 126. - P. 166-170.
39. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations: Management // *Thorax*. - 2006. - Vol. 61. - P. 535-544.
40. Rudolph M., Banks R.A., Semple S.J.G. Hypercapnia during oxygen therapy in acute exacerbations of chronic respiratory failure // *Lancet*. - 1977. - Vol. 2. - P. 483-486.
41. Self T.H., Patterson S.J., Headley A.S. et al. Action plans to reduce hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: focus on oral corticosteroids // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2014. - Vol. 30. - P. 2607-2615.
42. Similowski T., Derenne J.-P., Milic-Emili J. Respiratory mechanics during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilators and corticosteroids. In: J.-P. Derenne, W.A. Whitelaw, T. Similowski (Eds) *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease* Marcel Dekker, Inc. New York. 1995. - P. 23-46.
43. Tantucci C., Corbeil C., Chasse M. et al. Flow resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1991. - Vol. 144. - P. 384-389.
44. Terry A., Traystman R.J., Newball H.H. et al. Collateral ventilation in man // *N. Engl. J. Med.* - 1978. - Vol. 298. - P. 10-14.
45. Tokgoz A.F., Gunen H., Agca M. et al. Patient outcome after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring noninvasive ventilation during hospitalization // *Arch. Bronconeumol.* - 2016. - Vol. 52. - P. 470-476.
46. Torres A., Reyes A., Roca J. et al. Ventilation/perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1989. - Vol. 140. - P. 1246-1250.
47. West J.B. State of the art: Ventilation-perfusion relationships // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1977. - Vol. 116. - P. 919-943.
48. WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016. http://www.who.int/topics/chronic_obstructive_pulmonary_disease/en/.
49. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch. Chest Dis.* - 1997. - Vol. 52. - P. 43-47.
33. Hyatt R.E. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1961, vol. 83, pp. 676-683.
34. Kawagoe Y., Permutt S., Fessler H.E. Hyperinflation with intrinsic PEEP and respiratory muscle blood flow. *J. Appl. Physiol.*, 1994, vol. 77, pp. 2440-2448.
35. Macklem P.T. Hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, vol. 129, pp. 1-2.
36. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 150, pp. 833-852 and 1158-1168.
37. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP: consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rec. Progress Med.*, 1990, vol. 81, pp. 733-737.
38. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically-ventilated patients with airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, vol. 126, pp. 166-170.
39. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations: Management, *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 535-544.
40. Rudolph M., Banks R.A., Semple S.J.G. Hypercapnia during oxygen therapy in acute exacerbations of chronic respiratory failure. *Lancet*, 1977, vol. 2, pp. 483-486.
41. Self T.H., Patterson S.J., Headley A.S. et al. Action plans to reduce hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: focus on oral corticosteroids. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2014, vol. 30, pp. 2607-2615.
42. Similowski T., Derenne J.P., Milic-Emili J. Respiratory mechanics during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilators and corticosteroids. In: J.-P. Derenne, W.A. Whitelaw, T. Similowski (Eds) *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease* Marcel Dekker, Inc. New York. 1995, pp. 23-46.
43. Tantucci C., Corbeil C., Chasse M. et al. Flow resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, vol. 144, pp. 384-389.
44. Terry A., Traystman R.J., Newball H.H. et al. Collateral ventilation in man. *N. Engl. J. Med.*, 1978, vol. 298, pp. 10-14.
45. Tokgoz A.F., Gunen H., Agca M. et al. Patient outcome after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring noninvasive ventilation during hospitalization. *Arch. Bronconeumol.*, 2016, vol. 52, pp. 470-476.
46. Torres A., Reyes A., Roca J. et al. Ventilation/perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, vol. 140, pp. 1246-1250.
47. West J.B. State of the art: Ventilation-perfusion relationships. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, vol. 116, pp. 919-943.
48. WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016, http://www.who.int/topics/chronic_obstructive_pulmonary_disease/en/.
49. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1997, vol. 52, pp. 43-47.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Авдеев Сергей Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, заведующий кафедрой пульмонологии
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ,
заместитель директора по научной работе, заведующий
клиническим отделом ФГБУ «НИИ пульмонологии»
ФМБА России.
E-mail: serg_avdeev@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:**Sergey N. Avdeev**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of RAS, Head of Pulmonology Department of I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Deputy Director
for Research. Head of Clinical Department of Pulmonology
Research Institute by the Federal Medical Biological Agency
of Russia.
Email: serg_avdeev@list.ru



ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ КАК ОБЩЕМИРОВАЯ ПРОБЛЕМА*

М. ОСТЕРМАНН

Королевский колледж Лондона, Больница Гая и Св. Томаса, Отделение реанимации, Лондон, Великобритания

Лекция посвящена проблеме острого повреждения почек (ОПП) у пациентов в критическом состоянии. На сегодняшний день клиническое определение ОПП базируется на оценке повышения уровня сывороточного креатинина, однако этот метод обладает рядом существенных недостатков. Возможно, использование биомаркеров для раннего обнаружения повреждения позволит улучшить результаты диагностики. До сих пор конкретная лекарственная терапия ОПП не разработана. В настоящее время терапевтическая тактика базируется на оценке риска его развития у пациента, оптимизации гемодинамики, ревизии лекарственной терапии с целью исключения нефротоксичных препаратов и использовании заместительной почечной терапии (ЗПТ). Несмотря на продолжительность изучения данной проблемы и наличие огромного числа исследований, остается множество неясных вопросов, связанных, например, с определением тактики инфузионной терапии, использованием вазопрессорной поддержки у пациентов, временем начала и выбором режима ЗПТ, целесообразностью сочетания нескольких технологий экстракорпоральной гемокоррекции. Важно определиться с тем, как с помощью терапии улучшить и краткосрочный прогноз, и отдаленные последствия почечной дисфункции.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, острое повреждение почек, острая дисфункция почек, почечная недостаточность

Для цитирования: Остерманн М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 83-95. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95

ACUTE KIDNEY INJURY DURING CRITICAL ILLNESS – A GLOBAL CHALLENGE

М. OSTERMANN

King's College London, Guy's & St Thomas' Hospital, Department of Critical Care, London, UK

The report is devoted to the problem of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. Currently, the clinical definition of AKI is based on the assessment of increasing serum creatinine, but this method has a number of significant drawbacks. Perhaps the use of biomarkers for early detection of renal injury will improve diagnostic results. Up to date, no specific drug therapy for AKI has no available. The therapeutic tactics are based on the assessment of the risk of development AKI in critically ill patient, hemodynamic optimization, revision of drug therapy to exclude nephrotoxic drugs and the use of renal replacement therapy (RRT). Despite the numerous studies and the presence of multiple researches of AKI, there are many unclear issues related, for example, how to choose tactics of infusion therapy, the use of vasopressor support in patients with AKI, the time of the beginning and the choice of the mode of RRT, the feasibility of combining several technologies of extracorporeal hemocorrection. It is important to define how to improve the short-term prognosis and the long-term consequences of renal dysfunction.

Key words: acute kidney injury, acute renal failure, acute renal dysfunction, renal failure

For citations: Ostermann M. Acute kidney injury during critical illness – a global challenge. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 83-95. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95

Острое повреждение почек (ОПП) – нередкое осложнение у пациентов в критическом состоянии. Оно является мультифакториальным, однако наиболее частыми причинами являются сепсис, гиповолемия, гемодинамическая нестабильность и воздействие нефротоксичных препаратов. Появляется все больше новых данных, указывающих на ассоциацию ОПП с тяжелыми осложнениями, возникающими как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах после выписки из стационара. Они увеличивают медицинские траты и риск летального исхода [9, 10, 14, 20, 24, 30, 34, 42, 43]. У пациентов, перенесших ОПП, осложнения, несмотря на восстановление функции почек, регистрируются часто [34, 44, 45].

Диагностика ОПП. Дефиниция ОПП претерпела ряд изменений: от классификации RIFLE 2004 г. (Risk – риск, Injury – повреждение, Failure – недостаточность, Loss – потеря функции, End stage – терминальная стадия или ХБП) до классификации AKIN (Acute Kidney Injury Network – «Группа по изучению острого повреждения почек») 2007 г.

В 2012 г. была принята действующая по настоящее время классификация KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes – «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек») [17]. Таким образом, согласно KDIGO, ОПП определяется при повышении уровня сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или более в течение 48 ч или его повышении как минимум в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем в течение 7 дней. Стадии ОПП определяются по максимальному изменению как уровня сывороточного креатинина, так и темпа диуреза.

В любом случае необходимо помнить, что сывороточный креатинин и диурез являются маркерами лишь выделительной функции почек и не дают никакой информации о состоянии других ее функций – метаболической, эндокринной или иммунной. Более того, так как они не являются сугубо «почечными» функциями, их оценка имеет ряд ограничений (табл. 1). В конечном итоге все базирующиеся на креатинине определения ОПП требуют

* Перевод выполнен Дмитрием Васильевичем Соколовым – научным сотрудником Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Таблица 1. Потенциальные ошибки при диагностике ОПП, основанной на определении уровня креатинина и темпа диуреза

Клинические условия	Ошибки диагностики
Препараты, изменяющие тубулярную секрецию креатинина (такие как циметидин, триметоприм)	Ошибочная диагностика ОПП (повышение уровня сывороточного креатинина без нарушения функции почек)
Снижение выработки креатинина (при снижении мышечной массы, заболеваниях печени, сепсисе)	Поздняя или отсутствие диагностики ОПП
Употребление веществ, способствующих росту выработки креатинина без изменения функции почек (так, например, употребление креатина, мясных продуктов)	Ошибочная диагностика ОПП
Ожирение	Ошибочное определение ОПП при пересчете диуреза на фактическую массу тела
Физиологическое повышение СКФ (например, во время беременности)	Может отодвигать рост уровня сывороточного креатинина и диагностику ОПП
Ошибки в лабораторном определении уровня креатинина (при наличии в сыворотке 5-флуороцитозина, цефокситина, высокого уровня билирубина)	Ошибочная диагностика ОПП/отсроченная диагностика ОПП
Гиперволемия	Отсроченная диагностика ОПП (разведение концентрации креатинина в сыворотке)
Поступление креатинина извне при использовании его в качестве буфера в различных препаратах (дексаметазон, азасетрон)	Псевдо-ОПП
Олигурия на фоне острого временного выброса антидиуретического гормона (в раннем послеоперационном периоде, при тошноте, болевом синдроме)	Ошибочная диагностика ОПП

наличия референсных значений или документации, которая бы указывала на уровень сывороточного креатинина до эпизода острой дисфункции почек, а это не всегда является возможным. Поэтому необходимо иметь маркеры, которые позволяли бы диагностировать ОПП как можно раньше и точнее. В идеале почечная функция должна мониторироваться в режиме реального времени. В этом случае, согласно данным такого динамического мониторинга, терапия может быть изменена, что позволило бы предотвратить ОПП.

Эпидемиология. Согласно отчетности за последние 20 лет, встречаемость ОПП повысилась. Это связано как с изменениями популяции пациентов (старение/коморбидная патология), развитием медицины (более частое использование потенциально нефротоксичных лекарственных средств, контрастных препаратов, увеличение количества сложных хирургических вмешательств), так и самим повышением распознавания острой дисфунк-

ции почек. ОПП особенно часто встречается у пациентов в критическом состоянии и определяется более чем у 50% пациентов реанимационного профиля. Четверть из них нуждается в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [14]. Госпитальная смертность повышается в той же прогрессии, что и тяжесть почечного повреждения и ассоциированной с ним мультиорганной дисфункции.

Анализ Российского регистра ЗПТ 2008–2012 гг. показывает, что основной причиной ОПП являлись осложнения от использования нефротоксичных препаратов, сепсис, различные виды шока, острый интерстициальный нефрит и синдром позиционного сдавления [4]. Около 10–20% пациентов уже имели различные стадии хронической болезни почек (ХБП). Согласно отчетам лечебных учреждений, основная часть пациентов с ОПП получала интермиттирующий гемодиализ (ИГД), при этом смертность составляла 27,3%.

Патофизиология. Почки являются наиболее васкуляризированным органом в теле человека. В норме они получают около 20–25% всего сердечного выброса (эквивалентно потоку крови 1–1,2 л/мин). Ветви почечных артерий оканчиваются гломерулярными афферентными артериолами и потом формируют капиллярный клубочек, в котором происходит фильтрация. Кровь течет через эфферентные артериолы в плотную капиллярную сеть, состоящую из перитубулярных сосудов, идущих вдоль канальцев. Она доставляет кислород и необходимые вещества, возвращая в кровоток реабсорбированные электролиты и воду.

В большинстве случаев природа ОПП многофакторная. При попытке выявить причину повреждения зачастую определяются микроциркуляторная и эндотелиальная дисфункция, наличие внутрисосудистых микротромбов, воспалительная реакция, повреждение тубулярных клеток, тубулярная обструкция и венозный застой [28] (табл. 2). В целом ОПП рассматривается как воспалительный процесс с вовлечением других органов и систем.

Терапия. Терапия ОПП заключается в поддержке функции почек. До сих пор нет препарата для прямого лечения острой ренальной дисфункции, поэтому в настоящее время терапевтическая тактика основана на ликвидации причин ОПП: оптимизации гемодинамики, коррекции гиповолемии и предупреждении других нефротоксичных воздействий [17]. Наиболее частым фактором риска ОПП является нестабильность системной гемодинамики [22, 38, 43]. В больших ретроспективных исследованиях более чем на 30 000 пациентов общехирургического профиля было показано, что гипотензия в ходе хирургического вмешательства (определенная как уровень среднего артериального давления (САД) < 55 мм рт. ст.) ассоциировалась с повышенным риском развития ОПП в раннем послеоперационном периоде [43]. Риск повышался по мере увеличения длительности эпизода гипотензии. Значимыми были даже эпизоды

Таблица 2. Патофизиологические процессы, связанные с ОПП

Патофизиологический процесс	Описание
Микроциркуляторная дисфункция	- Повреждение почечного микроциркуляторного русла из-за появления очагов гипоперфузии - Развитие внутривисцеральных шунтов между артериями и венами
Эндотелиальная дисфункция	Эндотелиальная дисфункция внутривисцеральных сосудов, сопровождающаяся повышенной проницаемостью сосудистой стенки и миграцией лейкоцитов
Внутрисосудистая коагулопатия	Формирование внутрисосудистых тромбов
Воспаление	- Активация внутривисцеральных воспалительных клеток - Миграция лейкоцитов в зону воспаления - Высвобождение провоспалительных цитокинов
Повреждение тубулярного эпителия	Повреждение тубулярных клеток при нарушении почечной микроциркуляции, прямом воздействии нефротоксинов или провоспалительных цитокинов
Внутривисцеральный венозный застой	Сдавливание канальцев и микроциркуляторных сосудов
Интраклубулярная обструкция	Обструкция кристаллами, формирующимися из лекарственных препаратов, или закупорка слущенным тубулярным эпителием
Интерстициальный нефрит	Гиперчувствительная иммунная реакция на воздействие токсинов или лекарственных препаратов (например, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты)

продолжительностью 1–5 мин. Похожие данные представлены V. Salmasi et al. в ходе исследования 57 000 пациентов: даже короткие эпизоды интраоперационного сниженного САД (< 65 мм рт. ст.) в течение несколько минут имели связь с развитием ОПП [36]. Своевременное восстановление САД у пациентов с септическим шоком ассоциировано с восстановлением диуреза и улучшением клиренса креатинина [32].

Инфузионная терапия. Инфузионная терапия является необходимой для коррекции гиповолемии и оптимизации преднагрузки. Современные рекомендации определили ориентацию на использование кристаллоидов при критическом состоянии, включая пациентов как с высоким риском развития ОПП, так и лиц с уже имеющейся острой дисфункцией почек [16, 17]. Большое количество исследований указывает на преимущества использования сбалансированных растворов у пациентов с высоким риском ОПП, не имеющих гипохлоремии. Однако пока нет опубликованных данных о сравнении между собой действия различных кристаллоидных растворов у пациентов с уже имеющейся острой дисфункцией почек. Введение физиологического раствора предпочтительно па-

циентам с гиповолемией и гипохлоремией, например после продолжительной рвоты. Однако после инфузии все равно необходимо контролировать концентрацию хлоридов [16]. Гидроксиэтилкрахмалы должны быть исключены из инфузионной программы у пациентов с высоким риском развития ОПП, а другие коллоиды могут быть применены у пациентов с рефрактерным шоком в ограниченном объеме [16]. В последнее время все очевидней, что перегрузка жидкостью тоже опасна, в том числе для почек [5, 13, 31, 41].

Таким образом, инфузионная терапия должна выполняться лишь до восстановления эволюционного статуса пациента [29]. Введение жидкости после достижения эволюции не только не увеличивает шансов, но в большей степени препятствует восстановлению функции почек и ухудшает возможные последствия.

Использование вазопрессоров. Вазопрессоры часто используют для коррекции гипотензии у пациентов в критическом состоянии. В настоящее время пока неясно, какой тип вазопрессоров является оптимальным и какой целевой уровень артериального давления необходимо поддерживать. Более того, нет точных методик прямой оценки интрависцерального кровотока и ренального артериального давления. Следует отметить, что регуляция микроциркуляции является комплексным процессом, и потому с помощью поддержания системного артериального давления нельзя обеспечить адекватную почечную перфузию. Ранее поддержание САД не менее 65 мм рт. ст. считалось ренопротективным при септическом шоке. D. LeDoux et al. [19] оценили эффект повышенного САД на системный кислородзависимый метаболизм и регионарную перфузию тканей у 10 пациентов с септическим шоком и показали, что увеличение САД с 65 до 85 мм рт. ст. с помощью норадреналина не оказывало значительного воздействия на темп диуреза. Также A. Bourgoin et al. [6], сравнивая две группы пациентов с септическим шоком ($n = 28$) с поддерживаемым САД на уровне 65 и 85 мм рт. ст., выявили, что повышение САД не ассоциировано с изменениями показателей функции почек, включая темп диуреза, уровень сыровоточного креатинина или клиренса креатинина. С другой стороны, есть данные, подтверждающие ренопротективный эффект высокого САД у пациентов с септическим шоком с предшествующей хронической артериальной гипертензией [1].

Несмотря на то что оптимальный уровень САД для профилактики или снижения степени ОПП не определен, для коррекции гипотензии у пациентов с септическим шоком используют катехоламины, вазопрессин и ангиотензин II (табл. 3). Их введение поддерживает или восстанавливает адекватный почечный кровоток, когда перфузионное давление падает ниже пределов ауторегуляции.

Многочисленные исследования выявили улучшение функции почек на фоне использования раз-

Таблица 3. Вазопрессоры для поддержки гемодинамики при ОПП

Препараты	Характеристика	Обоснование применения при ОПП
Норадреналин	Агонисты $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\beta 3$ рецепторов	Обеспечение лучшей ренальной перфузии при септическом шоке в сравнении с другими катехоламинами
Вазопрессин	- Эндогенный гормон - Агонист V1 и V2 рецепторов	- Увеличение клубочковой фильтрации за счет преимущественной вазоконстрикции эфферентной артериолы - Усиление диуреза - Регуляция осмолярности мочи с увеличением диуреза
Терлипрессин	Синтетический аналог вазопрессина	Обладает лучшей селективностью для V1-рецепторов и более длительным периодом полураспада по сравнению с вазопрессином
Фенилэфрин	Селективный агонист $\alpha 1$ -рецепторов	Возможно наличие положительного влияния на перфузию внутренних органов у пациентов с септическим шоком
Ангиотензин II	- Эндогенный гормон - Часть ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Сильный вазоконстрикторный эффект на гломерулярную эфферентную артерию и меньший на афферентную
Селепрессин	Селективный агонист вазопрессиновых V1-рецепторов	Меньше невазкулярных побочных эффектов, чем у вазопрессина

личных катехоламинов. Норадреналин, согласно полученным данным, улучшал перфузию почек у пациентов с септическим шоком в сравнении с другими катехоламинами [18, 23, 33]. Улучшение клиренса креатинина у пациентов этой категории отмечено при добавлении норадреналина к терапии допамином и добутамином [33]. Допамин также широко изучался у пациентов с высоким риском ОПП. Хотя низкие дозы допамина (0,5–0,3 мкг/кг в 1 мин) вызывают интравенальную вазодилатацию, результаты метаанализа, опубликованные в 2005 г., показали, что диурез при их использовании улучшался лишь транзиторно в течение 1 сут и никаких различий между уровнями сывороточного креатинина, потребностью в ЗПТ и летальностью не наблюдалось [11]. Поэтому низкие дозы дофамина больше не рекомендованы к использованию для профилактики ОПП.

Эффект $\alpha 1$ -агониста фенилэфрина на функцию почек также описан во многих исследованиях. Одни из них сообщали о негативном влиянии на почечную функцию (снижение клиренса креатинина в сравнении с использованием норадреналина), в то время как другие указывали на отсутствие разницы в темпе диуреза и клиренсе креатинина по сравнению с норадреналином [25, 26]. В настоящее время $\alpha 1$ -агонисты не рассматриваются в качестве препарата первой линии для коррекции гипотензии и для снижения риска ОПП при сепсисе с учетом данных об их негативном влиянии на перфузию внутренних органов и доставку кислорода.

Ангиотензин II приобрел определенную популярность в последнее время. Он не изучен на больных с ОПП, но когортный анализ в исследовании «Angiotensin II in the Treatment of High Output Shock (ATHOS-3)» показал более низкую потребность в ЗПТ среди пациентов, которым назначали этот препарат, по сравнению с пациентами, получавшими

плацебо [40]. Результаты дальнейших исследований могут либо подтвердить, либо опровергнуть данное заключение.

Исключение нефротоксичных препаратов.

Будет логично, если применение нефротоксичных препаратов исключат у пациентов с ОПП настолько, насколько это является возможным [17]. Но в любом случае мы не всегда можем полностью отказаться от их применения, чтобы предотвратить развитие ОПП. Лечение пациентов с ОПП требует регулярной оценки пользы и риска, которые связаны с необходимостью введения нефротоксичных препаратов.

Поддерживающая терапия. Недостаточность питания – частое явление у пациентов с ОПП, требующее назначения дополнительной питательной поддержки. В последнем руководстве европейских специалистов в области метаболизма и клинического питания (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) рекомендовано введение таким пациентам до 1,3 г/кг белка в сутки [37]. Однако четкие рекомендации по обеспечению энергетических потребностей пациентов, получающих ЗПТ, до сих пор не обозначены.

Заместительная почечная терапия. ЗПТ должна быть применена в случае, когда почки не способны обеспечить адекватный водный баланс и метаболические потребности пациента. Следовательно, ЗПТ становится неотъемлемой частью в современной терапии пациентов в критическом состоянии, однако остается еще много вопросов относительно оптимального начала, модальности и дозы ЗПТ [2, 35]. Очень важно понимать, что ЗПТ не может заменить все функции почек, а может только удалять воду, мелкие молекулы электролитов, снижать азотемию, но никак не заменять канальцевую резорбцию электролитов и питательных элементов, эндокринную и метаболическую функции.

Модальности ЗПТ. Наиболее частыми видами ЗПТ являются: ИГД, продолжительная ЗПТ и гибридные технологии, такие как продленный низкоэффективный диализ (SLED) или продленная интермиттирующая ЗПТ (PIRRT). Значительно реже у пациентов в критическом состоянии используют перитонеальный диализ.

В основном выбор модальности ЗПТ зависит от клинического состояния пациента, доступности тех или иных технологий, поставленных задач и подготовленности лечебного персонала. Интермиттирующие модальности чаще ассоциированы с большими колебаниями электролитов, азотемии, и волемии, в то время как продолжительная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) способна обеспечить более плавное удаление как жидкости, так и растворенных в ней веществ [17] (табл. 4). Таким образом, ПЗПТ рекомендована пациентам со сниженной толерантностью к колебаниям волемического статуса или сдвигам осмотически активных веществ. Это пациенты с нестабильной гемодинамикой и острым повреждением головного мозга [17]. Недостатками ПЗПТ являются необходимость в иммобилизации пациентов, длительность циркуляции крови в контуре ПЗПТ, потребность в длительной антикоагуляции и сложность оценки потерь микроэлементов и дозировки медикаментов.

ИГД используется преимущественно у пациентов со стабильной гемодинамикой, способных переносить колебания волемического и метаболического статуса и тогда, когда пациенту нужна максимально

быстрая активизация [17]. Гибридные методы ЗПТ являются вариациями и обычно проводятся во временных рамках от 6 до 12 ч в сутки. Они включают в себе преимущества как интермиттирующих, так и продолжительных процедур, используются для перехода от ПЗПТ к ИГД.

Острый перитонеальный диализ теоретически обладает рядом преимуществ: менее выражены колебания гемодинамики, отсутствует необходимость в антикоагулянтной терапии. Вместе с тем, по сравнению с ИГД и ПЗПТ, он не дает возможности четко контролировать ультрафильтрацию и клиренс удаляемых веществ. Вдобавок проведение перитонеального диализа увеличивает риск развития внутрибрюшинной инфекции и плевральных затеков, что делает его малоприменимым у взрослых пациентов в критическом состоянии. Особенно перитонеальный диализ противопоказан пациентам с различной абдоминальной патологией.

Общеизвестно, что у пациентов в критическом состоянии ПЗПТ предпочтительнее ИГД вследствие более низкого риска гемодинамической нестабильности и интрадиализных эпизодов гипотензии. Некоторые последние исследования как поддерживают данное утверждение, так и не выявляют значительной разницы в результатах [46].

Пока не определены и оптимальные сроки начала ЗПТ. Одно моноцентровое исследование показало лучшую выживаемость при раннем начале ЗПТ, два других мультицентровых исследования не выявили разницы в летальности при раннем или позднем на-

Таблица 4. Преимущества и недостатки различных методов заместительной почечной терапии

Характеристика методов	Модальности			
	ИГД	SLED	SCUF	CRRT
Преимущества	- Способствует более быстрому удалению низкомолекулярных веществ и токсинов - Меньше потребность в антикоагулянтах - Более низкая стоимость, чем CRRT - Больше времени для реабилитации и мобилизации	- Лучшая гемодинамическая стабильность, чем при ИГД - Ниже потребность в антикоагуляции - Периоды между SLED можно использовать для диагностических, или терапевтических процедур, или реабилитации	- Более плавное удаление жидкости и контроль водного баланса при перегрузке объемом - Ниже потребность в антикоагуляции	- Большая гемодинамическая стабильность на фоне медленного удаления жидкости - Непрерывное удаление токсинов и улучшение метаболического гомеостаза - Постоянное медленное удаление жидкости и лучший контроль водного баланса
Недостатки	- Гипотензия на фоне быстрого удаления жидкости - Обычно не предоставляется командой реанимационного отделения - Сложность в дозировании лекарственных средств - Возможно, более высокий риск в долгосрочной диализной терапии - Потеря питательных микроэлементов	Может не переноситься пациентами с выраженной нестабильностью гемодинамики	- Минимальный клиренс растворенных веществ или токсинов - Может быть использован только у пациентов с перегрузкой объемом	- Более медленный клиренс токсинов - Потребность в антикоагуляции - Риск переохлаждения - Более высокие затраты по сравнению с ИГД - Иммобилизация - Потеря питательных микроэлементов

чале ЗПТ [3, 12, 46]. В настоящее время ожидаются результаты большого многоцентрового исследования, изучающего данные стратегии инициации ЗПТ.

Похожая ситуация сложилась и вокруг оптимальной дозы ЗПТ у пациентов в критическом состоянии. Несмотря на то что ряд исследований опровергли преимущества высоких доз, ЗПТ и KDIGO рекомендует достигать 20–25 мл/кг в 1 ч, остается неясным положение с коррекцией этой дозы в соответствии с тяжестью состояния пациента и выраженностью у него метаболических расстройств.

В целом современные данные не указывают на значительные преимущества какой-либо одной модальности перед другими при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП в критическом состоянии. Понимание преимуществ и недостатков различных модальностей является основой для подбора вида ЗПТ. Клинические характеристики пациентов, траектория процесса заболевания, опыт медицинского персонала и доступность технологий также играют важную роль в подборе ЗПТ для конкретного больного.

Сочетание различных вариантов экстракорпоральной терапии с ЗПТ. Достижения в области технологий предоставили возможность для объединения ЗПТ и различных вариантов экстракорпоральной органной поддержки (ECOS – Extracorporeal Organ Support) в зависимости от потребностей пациента: экстракорпоральное выведение CO_2 (ECCO₂R), вено-венозную или вено-артериальную мембранную оксигенацию (ЕСМО), контрпульсацию, экстракорпоральную поддержку функции печени и различных колонок для экстракорпоральной гемокоррекции [15]. Для успешного использования данных методик в рамках ECOS необходимо знать все их достоинства и недостатки для тщательной оценки соотношения польза/риск [27].

Отдаленные прогнозы. Ранее предполагалось, что восстановление у пациентов функции почек после эпизода ОПП означает благоприятный исход. Однако появились убедительные доказательства того, что это не всегда так. Пациенты после эпизода ОПП входят в группу высокого риска развития различных хронических заболеваний, включая ХБП, вплоть до потребности в программном гемодиализе (ХБПт). Для них характерны острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также инфекционные заболевания и преждевре-

менная летальность [8–10, 30, 42, 44, 45]. Данные об исходах без восстановления функции почек после ОПП варьируют в разных странах. Метаанализ 13 ретроспективных исследований показал, что у пациентов, перенесших ОПП, риск развития ХБП возрастает в 9 раз, а ХБПт с потребностью проведения хронического гемодиализа – в 3 раза. У них в 2 раза выше риск преждевременной летальности в сравнении с пациентами без ОПП [39]. Риск ХБП и особенно ХБПт высок у пациентов с длительным эпизодом острой дисфункции почек. Какие превентивные меры принимать для снижения частоты данных осложнений, пока не вполне ясно.

В конечном итоге ОПП вносит определенный вклад в стоимость медицинских затрат за счет увеличения продолжительности госпитализации, необходимости в дополнительных исследованиях пациентов, в изменении терапевтической тактики с подключением ЗПТ, а также потребности в последующем наблюдении за пациентами после выписки из стационара [9, 30].

Перспективные направления. Похоже, что новые биомаркеры ОПП вскоре займут свое место в рутинной практике для ранней диагностики ОПП и, возможно, для определения времени начала ЗПТ. Развитие технологий позволит в перспективе проводить интегративную мультиорганную поддержку согласно потребностям пациентов в критическом состоянии [7].

Заключение. ОПП является частым осложнением у пациентов в критическом состоянии, ассоциированным с неблагоприятными последствиями как в краткосрочном, так и долгосрочном плане, а также с увеличением медицинских затрат. Наши представления о патофизиологии ОПП существенно продвинулись за последние 10 лет, однако многие аспекты до сих пор нуждаются в дополнительных исследованиях. Так, например, требуются поиск подходов к лекарственной терапии ОПП, совершенствование инструментов ранней диагностики острой дисфункции почек, проведения мониторинга почечной функции в режиме реального времени и определения параметров проведения ЗПТ. Совместные усилия клиницистов, ученых, фармацевтических компаний, а также технических специалистов из разных стран должны быть применены для скорейшего преодоления проблем, связанных с ОПП у пациентов в критическом состоянии.

Introduction. Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of critical illness. It is usually multifactorial but the most common causes are sepsis, volume depletion, haemodynamic instability and nephrotoxic exposures. There is increasing recognition that AKI is associated with serious short and long-term complications, an increased risk of mortality and high health care costs [9, 10, 14, 20, 24, 30, 34, 42, 43]. AKI survivors continue to have serious long-term health problems even if renal function initially recovers [34, 44, 45].

Diagnosis of AKI. The definition of AKI has evolved from the Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage (RIFLE) criteria in 2004 to the AKI Network (AKIN) classification in 2007. In 2012, both were merged resulting in the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) classification [17]. Accordingly, AKI is diagnosed if serum creatinine increases by 0.3mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/l}$) or more in 48 hours or rises to at least 1.5-fold from baseline within 7 days. AKI stages are defined by the maximum change of either serum creatinine or urine output.

However, it needs to be remembered, that serum creatinine and urine output are markers of excretory function only and cannot provide any information about other roles of the kidney, i.e. metabolic, endocrine or immunological functions. Furthermore, they are not kidney specific and have important limitations (tabl. 1). Finally, all creatinine-based definitions of AKI require a reference value. Ideally, this value should reflect the patient's steady-state baseline kidney function just before the episode of AKI. However, this information is not always available.

Table 1. Potential pitfalls of AKI diagnosis based on creatinine and urine criteria

Clinical scenario	Consequence
Drugs which interfere with tubular secretion of creatinine (ie. cimetidine, trimethoprim)	Mis-diagnosis of AKI (rise in serum creatinine without change in renal function)
Reduced production of creatinine (ie. muscle wasting, liver disease, sepsis)	Delayed or missed diagnosis of AKI
Ingestion of substances which lead to increased generation of creatinine independent of renal function (i.e. creatin, cooked meat)	Mis-diagnosis of AKI
Obesity	Over-diagnosis of AKI if actual weight is used for urine output criteria
Conditions associated with physiologically increased GFR (ie. pregnancy)	Delayed diagnosis of AKI
Interference with analytical measurement of creatinine (ie. 5-fluorocytosine, cefoxitin, bilirubin)	Mis-diagnosis / delayed diagnosis of AKI
Fluid overload	Delayed diagnosis of AKI (dilution of serum creatinine concentration)
Extrinsic creatinine administration as a buffer in medications (ie. indexamethasone, azasetron)	Pseudo-AKI
Oliguria due to acute temporary release of ADH (ie. post-operatively, nausea, pain)	Mis-diagnosis of AKI

Abbreviations: AKI = acute kidney injury; ADH = anti-diuretic hormone; CKD = chronic kidney disease; GFR = glomerular filtration rate

For all these reasons, better tools are necessary to diagnose AKI earlier and more accurately. Ideally, renal function should be monitored in real time so that therapies including drugs can be adjusted accordingly.

Epidemiology. The reported incidence of AKI has increased in the last 20 years due to changes in population (ageing/co-morbidities) and healthcare (increasing use of potentially nephrotoxic drugs, contrast media, high risk interventions), but also increased recognition. AKI is particularly common during critical illness, affecting >50% of patients in the Intensive Care Unit (ICU) of whom a quarter receive treatment with

renal replacement therapy (RRT) [14]. Hospital mortality increases in a stepwise manner with increasing AKI severity and associated organ failure.

Analysis of the Russian Registry of RRT from 2008–2012, showed that the main causes of AKI were exposure to nephrotoxic substances, sepsis, shock, acute interstitial nephritis, and crush-syndrome [4]. Between 10–20% of patients had pre-existing chronic kidney disease (CKD). The majority of patients received intermittent hemodialysis (HD) and overall short-term mortality reported by facilities was 27.3%.

Pathophysiology. Kidneys are the most vascularized organs of the body. In health, they receive about 20-25% of the cardiac output (equivalent to blood flow of 1–1.2 L/min). Branches of the renal artery terminate in glomerular afferent arterioles and then form a capillary network, which is responsible for glomerular filtration. The blood flows via the efferent arterioles into a second dense capillary network consisting of peritubular vessels that run alongside the tubules and deliver oxygen and nutrients and return reabsorbed solutes and water to the systemic circulation.

Most cases of AKI are multifactorial. Following an inciting event, several different pathophysiological processes contribute to the development of AKI, including microcirculatory and endothelial dysfunction, intravascular microthrombi formation, inflammation, tubular cell injury, tubular obstruction and renal venous congestion [28] (tabl. 2). In general, AKI is viewed as a pro-inflammatory condition with systemic effects in other organs.

Table 2. Pathophysiological processes involved in AKI

Pathophysiological processes	Details
Microcirculatory dysfunction	• Alterations of renal microcirculation ranging from patchy areas of hypoperfusion to areas of preserved or increased perfusion and oxygenation • Development of intra-renal shunts between arteries and veins
Endothelial dysfunction	Endothelial dysfunction of intrarenal vessels leading to increased vascular permeability and leukocyte transmigration
Intravascular coagulopathy	Formation of intravascular thrombi and capillary plugging
Inflammation	• Activation of intrarenal inflammatory cells • Recruitment of leukocytes • Release of inflammatory cytokines
Tubular cell injury	Tubular cell injury due to microcirculatory dysfunction or direct exposure to toxin and inflammatory cytokines
Intrarenal congestion	Compression of tubules and glomerular vessels
Intratubular obstruction	Obstruction due to crystal forming drugs or casts
Interstitial nephritis	Hypersensitivity immune reaction to toxins or drugs (ie. antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs)

Management. Management of AKI is supportive. There are no specific drug therapies. The priorities are

the treatment of the underlying cause of AKI, optimization of haemodynamics, correction of hypovolaemia and prevention of further nephrotoxic insults [17].

Systemic hemodynamic instability is a common risk factor for the development of AKI, especially if it lasts for a prolonged period [22, 38, 43]. In a large retrospective analysis of more than 30,000 non-cardiac surgeries, hypotension during surgery (defined as a MAP < 55 mm Hg) was associated with an increased risk of AKI postoperatively [43]. The risk increased with duration of hypotension and was significant for durations as short as 1-5 minutes. Similarly, using data of 57,000 patients, V.Salmasi et al. also showed that short periods of a few minutes of intraoperative MAP below 65 mmHg were associated with AKI [36]. Adequate restoration of mean arterial pressure (MAP) in patients with septic shock is associated with restoration of urine output and improvement of creatinine clearance [32].

Fluid management. Fluid resuscitation is necessary to correct hypovolaemia and optimize preload. Current recommendations are to use crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients, including those at risk or with established AKI [17, 16]. Increasing data support the preferential use of buffered solutions for fluid resuscitation of patients at risk of AKI, who do not have hypochloraemia. However, there are no published clinical trials specifically comparing different crystalloid fluids in patients with established AKI. Saline 0.9% is the preferred solution for patients with hypovolaemia and hypochloraemia, for instance after prolonged vomiting. When used, chloride concentrations should be monitored [16]. While hydroxyethyl starches (HES) should be avoided, other colloids may be considered in limited quantities for early resuscitation in patients with profound shock who are fluid responsive and not responding to crystalloids [16]. There is increasing evidence that fluid overload is harmful, including for kidney function [5, 13, 31, 41].

Therefore, fluids should only be administered until intravascular hypovolaemia has been corrected [29]. Fluid resuscitation beyond euvolaemia does not increase the chances of renal recovery and may, in fact, hinder recovery of renal function and worsen overall outcomes.

Vasopressor support. Vasopressors are commonly needed to correct hypotension. However, the optimal type of vasopressor and the optimal blood pressure target remain unknown. Furthermore, there are no established techniques to evaluate intrarenal blood flow and renal perfusion pressures directly. Due to the complex regulation of the microcirculation, preservation of systemic arterial pressure alone is not sufficient to ensure adequate renal perfusion. Heretofore, a MAP of at least 65 mmHg has been assumed to be protective against organ failure in septic shock, including AKI. D.Ledoux et al. [19] measured the effects of increased MAP on systemic oxygen metabolism and regional tissue perfusion in 10 patients with septic shock and showed that increasing the MAP from 65 to 85 mmHg using norepinephrine did not significantly affect urine output. Similarly, A.Bourgoin et al. [6] compared two different MAP goals (65 mmHg and 85 mmHg) in 28 patients with septic shock and found that an increased MAP was not associated with any changes in renal function variables, including urine flow, serum creatinine, or creatinine clearance. In contrast, others confirmed renoprotective effects with higher MAP targets in septic shock in patients with pre-existing chronic hypertension [1].

While the optimal MAP target to prevent or reverse AKI is unknown, catecholamines, vasopressin and angiotensin II are the current therapeutic options available to increase blood pressure in septic shock (tabl. 3). With regard to kidney function, they act to maintain or reestablish adequate renal blood flow when perfusion pressure falls below the kidney's autoregulatory zone.

Table 3. Vasopressors for haemodynamic support in AKI

Drug	Characteristics	Rationale for use in AKI
Norepinephrine	• α_1, α_2, β_1 and β_3 receptor agonist	• better renal perfusion in septic shock compared to other catecholamines
Vasopressin	• endogenous hormone • V1 and V2 receptor agonist	• possibly preferential constriction of efferent glomerular arteriole resulting in increased glomerular filtration • augmentation of diuresis • regulation of urine osmolality resulting in change in urine volume
Terlipressin	• synthetic vasopressin analogue	• greater selectivity for the V1-receptor and longer half-life than vasopressin
Phenylephrine	pure α_1 agonist	• possible beneficial effects on hepatosplanchnic perfusion in septic shock
Angiotensin II	• endogenous hormone • part of renin-angiotensin-aldosterone-axis	• stronger vasoconstrictive effect on glomerular efferent arteriolar tone than afferent arteriole
Selepressin	• selective vasopressin V1-receptor agonist	• less non-vascular adverse effects than vasopressin

Abbreviations: AKI = acute kidney injury; RCT = randomized controlled trial; RRT = renal replacement therapy

Numerous trials have sought to elucidate an improvement of renal outcomes through the use of different catecholamines. Norepinephrine has been reported to improve renal perfusion in patients with septic shock, compared to other catecholamine agents [18, 23, 33]. Likewise, improved creatinine clearance was noted when norepinephrine was added to dopamine and dobutamine in patients with septic shock [33]. Dopamine has also been extensively studied in patients at risk of AKI. Whilst dopamine at low doses (0.5-3.0 mcg/kg/min) induces intrarenal vasodilation, a meta-analysis published in 2005 concluded that “low dose” dopamine improved urine output transiently for 1 day, but there was no difference in serum creatinine, need for RRT and mortality [11]. As such, “low dose” dopamine is no longer recommended for renoprotection.

The effects of the pure α -1 agonist phenylephrine on renal function were elucidated in multiple studies, some of which reported adverse effects on renal function (decrease in creatinine clearance compared with norepinephrine administration) whereas others noted no difference between norepinephrine and phenylephrine in terms of urine output or creatinine clearance [25, 26]. At present, pure α agonists are not considered first-line or sole therapy for mitigation of risk of AKI in sepsis due to concerns over their negative effect on splanchnic blood flow and oxygen delivery.

Angiotensin II has gained some recent popularity. It has not been specifically tested in AKI but a sub-analysis of the ‘Angiotensin II in the Treatment of High Output Shock (ATHOS-3) trial’ showed a greater rate of RRT liberation in the group of patients treated with angiotensin II compared to placebo [40]. Results of further studies are awaited.

Avoidance of nephrotoxic exposures. It is logical that further nephrotoxic insults should be avoided in patients with AKI if possible [17]. However, it is recog-

nised that nephrotoxic exposure may not be completely preventable. A regular assessment of the risk benefit balance of nephrotoxic drugs is required when managing patients with AKI.

Supportive management. Malnutrition is common in patients with AKI and appropriate nutritional support should be provided. The most recent guideline by the recommends to deliver 1.3 g/kg protein equivalents per day gradually [37]. There is no evidence that caloric targets should be different in AKI patients on RRT.

Renal replacement therapy. Renal replacement therapy (RRT) is considered a supportive therapy in AKI in situations where the metabolic and fluid demands exceed native kidney function. Although RRT has become an integral component of modern critical care, numerous questions regarding optimal modality, timing and dose of RRT remain [2, 35]. It is important to acknowledge that RRT only provides solute clearance and fluid removal but cannot replace any other functions of the kidneys ie. tubular resorption of electrolytes and nutrients, endocrine function or metabolic roles.

Modalities. The most commonly used forms of RRT include intermittent HD, continuous renal replacement therapy (CRRT) and newer “hybrid” therapies, such as sustained low-efficiency dialysis (SLED) or prolonged intermittent renal replacement therapy (PIRRT). Peritoneal dialysis (PD) is less frequently used in the ICU setting.

In general, the choice of modality depends on the characteristics of the patient, availability of machines, overall goals of treatment and expertise of the clinical team. Intermittent modalities are generally associated with greater fluctuations in metabolic and fluid status whereas CRRT provides more sustained fluid removal and solute clearance and is associated with less fluctuations [17] (tabl. 4). As such, CRRT is recommended for

Table 4. Advantages and disadvantages of different modalities of renal replacement therapy

	Modality			
	IHD	SLED	SCUF	CRRT
Advantages	• Allows more rapid removal of low molecular weight substances and toxins • Reduced anticoagulation exposure • Lower cost than CRRT • More time for rehabilitation and mobilisation	• Better haemodynamic stability than with IHD • Decreased anticoagulation requirements • Time off RRT may be used for diagnostic or therapeutic procedures or rehabilitation	• Gentler fluid removal and control of fluid balance in volume overload • Decreased anticoagulation requirements	• Haemodynamic stability as a result of gentler fluid removal • Continuous removal of toxins and better metabolic homeostasis • Gentler fluid removal and better control of fluid balance
Disadvantages	• Hypotension with rapid fluid removal • Usually not provided by ICU team • More complex drug dosing • Possibly higher risk of long-term dialysis dependency • Loss of micronutrients	• May not be tolerated by extremely unstable patients	• Minimal clearance of solutes or toxins • Can only be used in patient with fluid overload	• Slower clearance of toxins • Need for anticoagulation • Risk of hypothermia • Higher costs compared to IHD • Immobilization • Loss of micronutrients

Abbreviations: IHD = intermittent haemodialysis, SLED = sustained low efficiency dialysis, CRRT = continuous renal replacement therapy; RRT = renal replacement therapy; ICU = intensive care unit

patients, who do not tolerate fluctuations in fluid status or shifts in osmotically active molecules, ie. patients with haemodynamic instability or acute brain injury disorders [17]. The potential drawbacks of CRRT include need for immobilization, continuous exposure to the extracorporeal circuit, need for anticoagulation and unrecognised losses of micronutrients and drugs.

Intermittent RRT has a role in situations where patients are haemodynamically more stable and able to tolerate fluctuations in fluid and metabolic status and where the overall goal of treatment has shifted towards active rehabilitation [17]. Hybrid therapies are variations of RRT that are usually provided daily for 6-12 hours. They offer the advantages of both intermittent and continuous RRT and are often employed during the transition period from CRRT to intermittent RRT.

Acute PD has theoretical advantages in that haemodynamic disturbances are rare and anti-coagulation is not required but fluid removal and degree of solute clearance cannot be controlled as tightly as with intermittent HD or CRRT. In addition, the risk of pleural-peritoneal leak and intra-abdominal infection make it generally unsuitable in the acute setting in adults. In patients with abdominal pathology, PD is usually contraindicated.

It is commonly believed that CRRT is superior to intermittent HD in critically ill patients but clinical trials have failed to confirm this. The risk of hemodynamic instability and intradialytic hypotension during intermittent hemodialysis has also led to the suggestion that intermittent forms of RRT in ICU may be associated with an increased risk of dialysis dependence among survivors compared to initial treatment with CRRT. However, recent data have been contradictory [46].

The optimal timing for initiation of RRT remains uncertain. Whilst one single centre trial showing better survival with earlier initiation, two multi-center trials found no difference in mortality between early and late initiation [46,12,3]. The results of larger ongoing trials are awaited.

Similarly, the optimal dose of RRT during the course of critical illness is unclear. Although studies showed no benefit from high dose RRT and the KDIGO recommendation is to aim for 20-25ml/kg/hr, it remains unclear whether the dose should be adjusted according to severity of illness and degree of metabolic derangement.

In summary, current data do not show superiority of any specific modality of renal support in patients with AKI. An understanding of the benefits and drawbacks of the different types of RRT is essential. Clinical characteristics of patients, trajectory of disease process, provider expertise, and locally available technology should be considered when choosing a modality for an individual patient.

Combination therapies with RRT. Advances in technologies have provided opportunities to combine RRT

with different forms of extracorporeal organ support (ECOS) according to the needs of the patient, including extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R), veno-arterial (VA) or VV extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), ventricular assist device, liver support systems and various blood purification devices [15]. Detailed knowledge of the advantages and drawbacks of combining different types of ECOS and their risks and benefits is essential [27].

Long-term prognosis. It was previously assumed that patients who recovered kidney function after an episode of AKI had a favourable outcome. However, there is convincing evidence that this is not always the case. AKI survivors represent a high-risk group facing significant chronic health problems, including premature CKD and end-stage renal disease (ESRD), cardiovascular morbidity including strokes and myocardial infarction, infections and premature mortality [8, 9, 10, 30, 42, 44, 45].

Reported incidences of non-recovery of renal function after AKI vary worldwide. A meta-analysis of 13 retrospective studies showed that patients with AKI had an almost 9 times higher risk of developing CKD, a 3 times greater risk of ESRD needing long-term dialysis and a 2 times higher risk of premature death compared to patients without AKI [39]. The risk of CKD and ESRD was particularly high in patients with more severe and more prolonged AKI. The optimal way of preventing these devastating long-term consequences is unknown.

Finally, AKI has a major impact on healthcare costs as a result of a longer stay in hospital, requirement for diagnostic investigations and therapies, including RRT, and higher utilisation of healthcare resources after discharge from hospital [9, 30].

Future directions. It is likely that novel biomarkers will be integrated into clinical care to facilitate earlier diagnosis of AKI but also guide the timing of RRT initiation. Further progress in technologies is expected with the development of integrated advanced multi-organ support platform allowing the provision of extracorporeal support for individual organs according to the needs of the patient [7].

Conclusions. AKI is a frequent complication during critical illness with serious short and long-term complications and high healthcare costs. Our understanding of the pathophysiology and effects of AKI has improved significantly in the last 10 years but many questions and challenges remain, including the search for therapeutic drugs, the need for tools to enable timely diagnosis, the requirement for real-time monitoring of renal function and better parameters to determine when and how best to provide RRT. A joint effort between clinicians around the world, scientists, pharmaceutical companies and technicians will be necessary to overcome these challenges.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asfar P, Meziani F, Hamel J. F. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 17. – P. 1583–1593.
2. Bagshaw S. M., Darmon M., Ostermann M. et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 841–854.
3. Barbar S. D., Clere-Jehl R., Bournedien A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, № 15. – P. 1431–1442.
4. Bikbov B., Tomilina N. Epidemiology of acute kidney injury in Russia: a registry data // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 459–460.
5. Bouchard J., Soroko S. B., Chertow G. M. et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 422–427.
6. Bourgoin A., Leone M., Delmas A. et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 780–786.
7. Cerdá J., Baldwin I., Honore P. M. et al. Role of technology for the management of AKI in critically ill patients: from adoptive technology to precision continuous renal replacement therapy // *Blood Purif.* – 2016. – Vol. 42. – P. 248–265.
8. Chawla L. S., Amdur R. L., Amodeo S. et al. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 1361–1369.
9. Chertow G. M., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3365–3370.
10. Collister D., Pannu N., Ye F. et al. Health Care Costs Associated with AKI // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. 1733–1743.
11. Friedrich J. O., Adhikari N., Herridge M. S. et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // *Ann. Int. Med.* – 2005. – Vol. 142, № 7. – P. 510–524.
12. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation Strategies for renal replacement therapy in the Intensive Care Unit // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 2. – P. 122–133.
13. Heung M., Wolfgram D. F., Kommareddi M. et al. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27. – P. 956–961.
14. Hoste E. A., Bagshaw S. M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study // *Intens. Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 1411–1423.
15. Husain-Syed F., Ricci Z., Brodie D. et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 9. – P. 1447–1459.
16. Joannidis M., Druml W., Forni L. G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 730–749.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 1. – P. 138.
18. Lankadeva Y. R., Kosaka J., Evans R. G. et al. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 90, № 1. – P. 100–108.
19. LeDoux D., Astiz M. E., Carpati C. M. et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 8. – P. 2729–2732.
20. Lewington A. J., Cerdá J., Mehta R. L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 457–467.
21. Liang K. V., Sileanu F. E., Clermont G. et al. Modality of RRT and recovery of kidney function after AKI in patients surviving to hospital discharge // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 30–38.
22. Maheshwari K., Nathanson B. H., Munson S. H. et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 6. – P. 857–867.
23. Martin C., Papazian L., Perrin G. et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? // *Chest.* – 1993. – Vol. 103, № 6. – P. 1826–1830.

REFERENCES

1. Asfar P, Meziani F, Hamel J.F. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(17), pp. 1583–1593.
2. Bagshaw S.M., Darmon M., Ostermann M. et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.*, 2017, 43(6), pp. 841–854.
3. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bournedien A. et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2018, 379(15), pp. 1431–1442.
4. Bikbov B., Tomilina N. Epidemiology of acute kidney injury in Russia: a registry data. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, 30(3), pp. 459–460.
5. Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M. et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2009, 76, pp. 422–427.
6. Bourgoin A., Leone M., Delmas A., Garnier F., Albanese J., Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit. Care Med.*, 2005, 33(4), pp. 780–786.
7. Cerdá J., Baldwin I., Honore P.M. et al. Role of Technology for the Management of AKI in Critically Ill Patients: From Adoptive Technology to Precision Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.*, 2016, 42, pp. 248–265.
8. Chawla L.S., Amdur R.L., Amodeo S., Kimmel P.L., Palant C.E. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2011, 79, pp. 1361–1369.
9. Chertow G.M., Burdick E., Honour M., Bonventre J.V., Bates D.W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, pp. 3365–3370.
10. Collister D., Pannu N., Ye F. et al. Health Care Costs Associated with AKI. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, 12(11), pp. 1733–1743.
11. Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann. Int. Med.*, 2005, 142(7), pp. 510–524.
12. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation Strategies for renal replacement therapy in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 375(2), pp. 122–133.
13. Heung M., Wolfgram D.F., Kommareddi M., Hu Y., Song P.X., Ojo A.O. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, 27, pp. 956–961.
14. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.*, 2015, 41(8), pp. 1411–1423.
15. Husain-Syed F., Ricci Z., Brodie D. et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk. *Intensive Care Med.*, 2018, 44(9), pp. 1447–1459.
16. Joannidis M., Druml W., Forni L.G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 2017, 43(6), pp. 730–749.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.*, 2012, pp. 1–138.
18. Lankadeva Y.R., Kosaka J., Evans R.G., Bailey S.R., Bellomo R., May C.N. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2016, 90(1), pp. 100–108.
19. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M., Rackow E.C. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, 28(8), pp. 2729–2732.
20. Lewington A.J., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.*, 2013, 84, pp. 457–467.
21. Liang K.V., Sileanu F.E., Clermont G. et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, 11, pp. 30–38.
22. Maheshwari K., Nathanson B.H., Munson S.H. et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med.*, 2018, 44(6), pp. 857–867.
23. Martin C., Papazian L., Perrin G., Saux P., Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*, 1993, 103(6), pp. 1826–183.

24. Mehta R. L., Burdmann E. A., Cerdá J. et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10032). – P. 2017-2025.
25. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S. et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial // *Crit. Care*. – 2008. – Vol. 12, № 6. – P. R143.
26. Morelli A., Lange M., Ertmer C. et al. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study // *Shock*. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 446-451.
27. Ostermann M., Joannidis M., Pani A. et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy // *Blood Purif.* – 2016. – Vol. 42. – P. 224-237.
28. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 305-314.
29. Ostermann M., Liu K., Kashani K. Fluid management in acute kidney injury // *Chest*. – 2019, in press.
30. Powell-Tuck J. G., Cerda J., Ostermann M. The short- and long-term burden of acute kidney injury // *J. Translat. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 1. – P. 35-41.
31. Raimundo M., Crichton S., Martin J.R. et al. Increased fluid administration after early acute kidney injury is associated with less renal recovery // *Shock*. – 2015. – Vol. 44, № 5. – P. 431-437.
32. Redfors B., Bragadottir G., Sellgren J. et al. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury // *Intens. Care Med.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 60-67.
33. Redl-Wenzl E. M., Armbruster C., Edelmann G. et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states // *Intens. Care Med.* – 1993. – Vol. 19, № 3. – P. 151-154.
34. Rewa O., Bagshaw S. M. Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 193-207.
35. Ronco C., Ricci Z., de Backer D. et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus // *Crit. Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 146.
36. Salmasi V., Maheshwari K., Yang D. et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, № 1. – P. 47-65.
37. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 48-79.
38. Sun L. Y., Wijeyesundera D. N., Tait G. A. et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 123, № 3. – P. 515-523.
39. Susantitaphong P., Cruz D. N., Cerda J. et al. World Incidence of AKI: a meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1482-1493.
40. Tumlin J. A., Murugan R., Deane A. M. et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with Intravenous Angiotensin II // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 949-957.
41. Vaara S. T., Korhonen A. M., Kaukonen K. M. et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study // *Crit. Care*. – 2012. – Vol. 16. – P. R197.
42. Wald R., Quinn R. R., Adhikari N. K. et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury // *Am. J. Med.* – 2012. – Vol. 125. – P. 585-593.
43. Walsh M., Devereaux P. J., Garg A. X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 119, № 3. – P. 507-515.
44. Wu V. C., Wu C. H., Huang T. M. et al. Long-term risk of coronary events after AKI // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 595-605.
45. Wu V. C., Wu P. C., Wu C. H. et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 4. pii: e000933.
46. Zarbock A., Kellum J. A., Schmidt C. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 20. – P. 2190-2199.
24. Mehta R.L., Burdmann E.A., Cerdá J. et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 2016, 387(10032), pp. 2017-2025.
25. Morelli A., Ertmer C., Rehberg S. et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit. Care*, 2008, 12(6), pp. R143.
26. Morelli A., Lange M., Ertmer C. et al. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. *Shock*, 2008, 29(4), pp. 446-451.
27. Ostermann M., Joannidis M., Pani A. et al. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.*, 2016, 42, pp. 224-237.
28. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2017, 31(3), pp. 305-314.
29. Ostermann M., Liu K., Kashani K. Fluid management in acute kidney injury. *Chest*, 2019, in press.
30. Powell-Tuck J.G., Cerda J., Ostermann M. The short- and long-term burden of acute kidney injury. *Journal of Translational Critical Care Medicine*, 2019, 1, pp. 35-41.
31. Raimundo M., Crichton S., Martin J.R. et al. Increased Fluid Administration After Early Acute Kidney Injury is Associated with Less Renal Recovery. *Shock*, 2015, 44(5), pp. 431-437.
32. Redfors B., Bragadottir G., Sellgren J., Sward K., Ricksten S.E. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med.*, 2011, 37(1), pp. 60-67.
33. Redl-Wenzl E.M., Armbruster C., Edelmann G. et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med.*, 1993, 19(3), pp. 151-154.
34. Rewa O., Bagshaw S.M. Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014, 10(4), pp. 193-207.
35. Ronco C., Ricci Z., De Backer D. et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit. Care*, 2015, 19, pp. 146.
36. Salmasi V., Maheshwari K., Yang D. et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology*, 2017, 126(1), pp. 47-65.
37. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.*, 2019, 38(1), pp. 48-79.
38. Sun L.Y., Wijeyesundera D.N., Tait G.A., Beattie W.S. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2015, 123(3), pp. 515-523.
39. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J. et al. World Incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013, 8(9), pp. 1482-1493.
40. Tumlin J.A., Murugan R., Deane A.M. et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit. Care Med.*, 2018, 46(6), pp. 949-957.
41. Vaara S.T., Korhonen A.M., Kaukonen K.M. et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit. Care*, 2012, 16, pp. R197.
42. Wald R., Quinn R.R., Adhikari N.K. et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am. J. Med.*, 2012, 125, pp. 585-593.
43. Walsh M., Devereaux P.J., Garg A.X. et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 2013, 119(3), pp. 507-515.
44. Wu V.C., Wu C.H., Huang T.M. et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, 25(3), pp. 595-605.
45. Wu V.C., Wu P.C., Wu C.H. et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, 3(4), pii: e000933.
46. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016, 315(20), pp. 2190-2199.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Остерманн Марлиз

Королевский колледж Лондона,
Больница Гая и Св. Томаса,
Отделение реанимации,
Лондон, Великобритания
Тел.: 0044 207 1883038.
E-mail: Marlies.Ostermann@gstt.nhs.uk

FOR CORRESPONDENCE:

Marlies Ostermann

King's College London
Guy's and St Thomas' Foundation Hospital,
Department of Critical Care & Nephrology
London SE1 7EH, United Kingdom
Email: Marlies.Ostermann@gstt.nhs.uk
Tel: 0044 207 1883038



ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ, ИММУНОСТИМУЛЯЦИЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ ПРИ СЕПСИСЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ*

Д. ПАТЕРНОСТЕР¹, А. НАГИ^{1,2}

¹Отделение анестезиологии и кардиореанимации, Больница Св. Карла, Потенца, Италия

²Школа Кароли Рач для исследований при получении степени доктора философии, Университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия

Сепсис является жизнеугрожающим состоянием, причинами которого являются инфекционный процесс и вызванный им разрегулированный неадекватный иммунный ответ организма. Частота возникновения сепсиса после кардиохирургических операций является невысокой и колеблется в пределах 0,39–2,50%. Тем не менее ожидаемая продолжительность жизни пациентов с сепсисом невелика, а смертность составляет от 65 до 79%.

Патофизиология и механизмы иммунопатологии сепсиса до сих пор не ясны. На самом деле мы рассматриваем сепсис как динамический процесс, имеющий два разных аспекта. Иммунная гиперактивность и иммуносупрессия представлены в виде последовательной смены этих процессов. Представление об иммуномодуляции не является чем-то новым в лечении сепсиса. В настоящее время диагноз сепсиса основывается на клинических признаках. Биомаркеры и методы молекулярной диагностики до сих пор не служат абсолютными критериями для постановки диагноза.

Актуальная концепция иммунопатофизиологии при сепсисе основана на идее динамического параллельного иммунного ответа, про- и противовоспалительные процессы развиваются с самого начала. Равновесие может быть ключом в иммунном ответе при сепсисе. Иммунная система пытается поддерживать равновесие во время сепсиса посредством баланса про- и противовоспалительных процессов. В случае дисбаланса, разрегулированности и радикального изменения иммунного ответа (в обоих направлениях) вероятность летальности резко возрастает. Контроль источника инфекции, адекватная антибактериальная терапия и органная поддержка являются тремя краеугольными камнями в лечении сепсиса с момента зарождения этой дефиниции.

В обзоре мы хотели бы дополнительно представить анализ двух многообещающих методик иммуномодуляции: (1) экстракорпоральной гемокоррекции; (2) иммуностимуляции.

Цель – представить современный всесторонний обзор использования методов экстракорпоральной очистки крови и иммуностимуляции при септических состояниях после кардиохирургических операций.

Ключевые слова: сепсис, иммуномодуляция, экстракорпоральное очищение крови, иммуностимуляция, иммунный ответ на сепсис

Для цитирования: Патерностер Д., Наги А. Иммуномодуляция, иммуностимуляция и экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе: возможности применения данных технологий в кардиохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 96-106. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106

IMMUNOMODULATION, IMMUNOSTIMULATION AND EXTRACORPOREAL BLOOD PURIFICATION IN SEPSIS: POTENTIALLY BENEFICIAL TECHNIQUES IN CARDIAC SURGERY

G.PATERNOSTER¹; Á.NAGY^{1,2}

¹U. O. C. Cardiac Anaesthesia and Cardiac-Intensive Care, San Carlo Hospital, Potenza, Italy

²Károly Rácz School of PhD Studies, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Sepsis is a potentially life-threatening state caused by an infection and an inadequate, dysregulated host immune response. Focusing on cardiac surgery, the prevalence of sepsis is low, after procedures situated between 0.39% and 2.5%. Nevertheless, the current life-expectancy of septic patients are poor, mortality varying from 65% to 79%.

Pathophysiology and immunopathology of sepsis is still unclear. Actually we consider sepsis as a dynamic process with two different sides. Both immune hyperactivity and immune suppression are presented during the progression. Although immunomodulation is not a fresh idea in the treatment of sepsis. Currently the diagnosis of sepsis is based on clinical signs. The biomarkers and molecular diagnostic tools are insufficient.

The actual concept of immunopathophysiology in sepsis is based on the idea of a dynamic parallel immune response, both pro- and antiinflammatory processes are presented from the beginning. Equilibrium may be the key in the immune response of sepsis. Immune system tries to maintain the homeostatic environment during sepsis via pro- and antiinflammatory processes. In case of an unbalanced, dysregulated and radical (in both directions) response mortality become frightfully high. Infectious source control, adequate antibiotic therapy and organ support are the three corner stones in the treatment of sepsis since the definition of sepsis born.

In our review we would like to add a detailed overview on two promising modalities of immunomodulation: (1) extracorporeal blood purification; (2) immunostimulation.

The purpose of present article is to give an up-to-date, comprehensive review on the utilization of extracorporeal blood purification techniques and immunostimulation in septic patient after cardiac surgery.

Key words: sepsis, immunomodulation, extracorporeal blood purification, immunostimulation, immune response in sepsis

For citations: Paternoster G., Nagy Á. Immunomodulation, immunostimulation and extracorporeal blood purification in sepsis: potentially beneficial techniques in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 96-106. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-96-106

* Перевод выполнен Еленой Геннадьевной Гавриловой, к.м.н., доцентом кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующей отделением реанимации и интенсивной терапии Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Сепсис является опасным для жизни состоянием, вызванным инфекцией и неадекватным, разрегулированным иммунным ответом. Он входит в топ-10 причин смерти и потенциально опасен для всего населения планеты [25, 27]. В аспекте интенсивной терапии сепсис является одной из ведущих причин смертности, несмотря на огромные усилия и множество различных видов лечения [28]. В кардиохирургии частота развития сепсиса после операций довольно низка и колеблется в пределах 0,39–2,50%. Тем не менее продолжительность жизни пациентов с развившимся сепсисом невелика, а смертность колеблется от 65 до 79% [30, 49].

Разрегулированность взаимодействия между инфекционным процессом и иммунной системой организма может вести к развитию сепсиса. Применительно к кардиохирургии в периоперационном периоде имеют значение еще несколько дополнительных специфических факторов: 1) хирургическая травма; 2) эндотелиальная дисфункция вследствие биомеханического влияния нефизиологического потока крови при искусственном кровообращении, так называемый «shear stress»; 3) контакт крови с чужеродной поверхностью контура аппарата искусственного кровообращения; 4) наличие дренажей; 5) необходимость гемотрансфузий; 6) реперфузия после ишемии. Синдром ишемии-реперфузии может привести к увеличению проницаемости эндотелия, а реперфузионные изменения в стенке органов желудочно-кишечного тракта – к высвобождению эндотоксина или липополисахарида (ЛПС). Совместно эти факторы могут провоцировать изменение системного иммунного ответа [32].

Патофизиология и иммунопатология сепсиса до сих пор неясны. Мы были свидетелями нескольких смен парадигмы в течение последнего десятилетия. Фактически сейчас сепсис рассматривается как динамический процесс взаимодействия двух сторон: иммунной гиперактивности и иммуносупрессии; при развитии сепсиса оба этих процесса имеют значение [43].

Диагноз сепсиса по-прежнему базируется на клинических признаках. Биомаркеры и методы молекулярной диагностики недостаточно специфичны [26, 36]. Не произошло и существенных изменений в традиционной стратегии его профилактики и лечения. Тем не менее в последние годы было изучено несколько новых подходов, основная часть которых основана на иммуномодуляции. Основные два из них – иммуностимуляция и методы экстракорпоральной гемокоррекции. Хотя иммуномодуляция не является новым методом в лечении сепсиса, для совершенствования методов иммунотерапии роль иммунной системы в его прогрессировании следует учитывать [3, 9].

Цель – современный всесторонний обзор использования методов экстракорпоральной очистки крови и иммуностимуляции при сепсисе у пациента после кардиохирургической операции.

Иммунопатофизиология сепсиса в кардиохирургии. Актуальная концепция иммунопатофизиологии при сепсисе основана на идее динамического параллельного иммунного ответа, когда про- и противовоспалительные процессы протекают одновременно с самого начала [2]. Врожденная иммунная система ответственна за первоначальное обнаружение потенциально опасных факторов, таких как микроорганизмы и воспалительные стрессовые воздействия, связанные с периоперационным периодом. Грамотрицательные и грамположительные бактерии содержат многочисленные структуры (эндотоксин или ЛПС, липопроtein, пептидогликаны, пептидогликан-связанный липопротеин, липотейхоевая кислота, флагеллин, фимбрии), которые могут привести к интенсивному иммунному ответу, и мы называем их патоген-ассоциированными молекулами (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) [22]. Хирургическая травма и искусственное кровообращение вызывают появление молекул, способных инициировать неинфекционный воспалительный ответ (DAMPs – danger-associated molecular patterns). PAMP и DAMP распознаются рецепторами распознавания образов (PRR – pattern recognition receptors), представленными на дендритных клетках, моноцитах и макрофагах. Toll-подобные рецепторы (TLR – Toll-like receptors) представляют собой один из типов PRR. Связывание PAMP и DAMPs с PRR инициирует иммунный ответ организма. Через активацию различных внутриклеточных сигнальных каскадов заканчивается общая активация врожденной иммунной системы. На величину и тип первичного ответа влияют многие индивидуальные факторы, такие как возраст, вид микроорганизмов и их количество, сопутствующие заболевания и генетические факторы [23].

Провоспалительные и противовоспалительные факторы идут рука об руку, начиная с самой начальной стадии иммунного ответа. Вначале доминирует провоспалительный сценарий. Мононуклеарные клетки играют важную роль в высвобождении провоспалительных цитокинов IL-1-IL-6, TNF-α (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α). Эти классические провоспалительные медиаторы могут приводить к быстрой и интенсивной активации иммунной системы, называемой гипервоспалением [43]. Тем не менее иммунная система старается поддерживать равновесие и одновременно запускать сложную комплексную систему противоположно направленного ответного механизма [9]. Эти контррегуляторные попытки могут в конечном итоге привести к феномену, называемому «сепсис-индуцированный иммунный паралич» [44]. После ранней фазы гипервоспаления развившаяся иммуносупрессия, вероятно, открывает путь для вторичных оппортунистических инфекций. Доминирующими молекулами этого периода являются растворимые антагонисты рецептора TNF, антагонисты рецептора IL-1, IL-4, IL-10 и IL-13. Иммунный паралич развивается в результате нарушения

цитокин-продуцирующей функции лейкоцитов, апоптоза различных типов иммунных клеток, абсолютной лимфоцитопении и сниженной экспрессии важных антигенов клеточной поверхности, таких как HLA-DR на моноцитах. Феномен «сепсис-индуцированного иммунного паралича» подтверждается несколькими исследованиями и опытами.

1. В поздней фазе сепсиса у пациентов, несмотря на агрессивные терапевтические усилия, часто встречается активация слабовирулентных бактерий, вирусов и грибов.

2. Кривая смертности от сепсиса имеет три пика. Приблизительно четверть пациентов умирает через 4–5 дней. Из оставшихся выживших $\frac{1}{3}$ может перенести первичную инфекцию и восстановить иммунокомпетентность; смертность в этой группе составляет 10%. У других $\frac{2}{3}$ пациентов развивается иммунный паралич, и смертность в этой группе составляет около 65% [45].

3. В исследованиях показано отсутствие положительного эффекта от противовоспалительной терапии на исход сепсиса [23].

Равновесие может быть ключевым в иммунном ответе при сепсисе. Иммунная система пытается поддерживать постоянство среды при сепсисе через про- и противовоспалительные процессы. В случае дисбаланса, разрегулированности и радикального изменения иммунного ответа (в обоих направлениях) уровень смертности становится пугающе высоким. Конечно, на самом деле все сложнее, и четких границ между про- и противовоспалительными фазами и стадиями нет. Цитокинам не свойственна двойственность функций, но вклад в выживание или смерть может зависеть от других факторов. Отдельно взятый цитокин может действовать плеiotропно (по-разному) в зависимости от фактического молекулярного микроокружения. Таким образом, конечный эффект медиатора воспаления разнообразен и сильно зависит от множества различных взаимодействий [12].

Лечение: новые подходы, основанные на иммуномодуляции. Контроль источника инфекции, адекватная антибактериальная терапия и поддержка органов являются тремя краеугольными камнями в лечении сепсиса с момента появления его как дефиниции [50]. В настоящее время становится все более очевидной недостаточность этих методов лечения для улучшения клинических исходов, особенно в поздней фазе сепсиса. Уже отмечалось, что в развитии и прогрессировании сепсиса иммунный ответ организма является чрезвычайно важным компонентом. Сложность и неоднородность иммунной системы ведут к тому, что мы гипотетически никогда не сможем найти общий ответ для каждого пациента с сепсисом. Скорее, нам следует искать индивидуальные методы лечения, основанные на клинической картине и иммунопатофизиологическом состоянии организма конкретного пациента [24, 34]. При этом данные подходы вполне применимы и в ранней стадии развития сепсиса.

Новые адъювантные методы терапии необходимы для предупреждения или лечения эффектов фазы иммунного паралича при сепсисе [23]. В наш обзор мы хотели бы включить подробное описание двух многообещающих методов иммуномодуляции, касающихся экстракорпоральной гемокоррекции и иммуностимуляции. Ранние сроки септического процесса характеризуются развитием состояния гипервоспаления с циркуляцией в организме DAMPs, RAMPs и провоспалительных цитокинов. Экстракорпоральная гемокоррекция может представлять собой полезную методику, эффективно удаляя эти молекулы из кровообращения. В поздней стадии развития сепсиса фаза иммунного паралича развивается у большинства пациентов. Для поддержания равновесия в иммунной системе иммуностимуляция, как метод лечения, может оказаться удачной перспективой [3]. Про- и противовоспалительные реакции, а также врожденные и адаптивные иммунные механизмы могут представлять одинаковую важность и стать потенциальными мишенями для стратегий иммуномодуляции с целью улучшения результата [11].

Основываясь на иммунопатофизиологии сепсиса и наших терапевтических целях достижения иммунного равновесия, мы должны признать, что иммуномодуляция должна быть начата по возможности раньше и быть целенаправленной. Необходимый мониторинг иммунного статуса имеет огромное значение для как можно более быстрого выявления пациентов с измененным иммунным ответом [12, 45]. К сожалению, детальное описание этих методов выходит за рамки настоящего обзора.

Экстракорпоральная гемокоррекция. Экстракорпоральная очистка крови имеет 15-летнюю историю в качестве метода лечения пациентов в критическом состоянии. Выраженный воспалительный ответ организма сопровождается иммунной гиперреактивностью и чрезмерным выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов. Это ведет к органному повреждению и иммунному параличу, что в конечном итоге может привести к неблагоприятному исходу и смерти. Феномен выраженной цитокинемии привел к возникновению идеи очищения крови [8, 19, 37]. Удаление или уменьшение концентрации в крови медиаторов воспаления, бактериальных токсинов (эндотоксин, ЛПС) и продуктов распада тканей из системного кровообращения с помощью специального устройства может предотвратить полиорганную дисфункцию и иммунный паралич. В течение этого периода были разработаны такие методы, как гемофильтрация, гемосорбция, плазмаферез и др. Исследования показали многообещающие результаты, свидетельствующие о значительном снижении концентрации целевых молекул в крови. Также эти методы хорошо переносились пациентами [6]. Однако детали (соответствующая методика, выбор пациента, сроки, продолжительность процедуры и т. д.) и влияние применяемых методик на клини-

ческие конечные точки (смертность, дисфункция органов) пока неясны. В технических аспектах мы можем выделить три различных подхода: 1) гемофильтрация (высокообъемная гемофильтрация, сверхвысокообъемная гемофильтрация (EMiC2), мембраны с высоким коэффициентом отсечки); 2) гемосорбция (торамиксин, Cytosorb, Oxiris, адсорбер ЛПС и НА 330); 3) комбинированная плазмофильтрация и адсорбция (CPFA) [1]. Эти методологические подходы могут применяться самостоятельно или в качестве дополнения к заместительной почечной терапии.

Методики гемофильтрации показали достаточную безопасность при сепсисе. Наверное, они могут способствовать улучшению гемодинамики. Тем не менее, несмотря на многообещающие ранние результаты, их влияние на смертность до конца не определено. Адсорбционные стратегии хорошо переносятся пациентами с сепсисом. В настоящее время нам не хватает веских доказательств, но положительная тенденция к улучшению гемодинамики и снижению смертности имеет место. Адсорбционные методики, сопряженные с плазменной фильтрацией, являются сложной, дорогостоящей технологией, связанной с многочисленными техническими проблемами. На сегодняшний день полученные данные не подтверждают наличие эффекта в клинических конечных точках, да и значимость этих испытаний ограничена [1]. Объем доступных в настоящее время доказательств по этим методам, по общему признанию, недостаточен, необходимы дальнейшие огромные усилия для выяснения положительного эффекта.

Использование цитосорба является одним из наиболее перспективных и актуальных направлений среди методов экстракорпоральной очистки крови. Лечение цитосорбом уже апробировано в разных клинических условиях. По-видимому, этот способ лечения в значительной степени эффективен в снижении концентрации токсичных молекул, а также может улучшить клинический исход [7, 29]. Три небольших РКИ при сепсисе и септическом шоке показали значительное снижение концентрации IL-6 и значительное снижение потребности в вазопрессорной поддержке, но без существенного влияния на уровень летальности [18, 38, 39]. Каждое из этих исследований подтверждает безопасность и возможность применения метода в клинике. По данным международного регистра о применении Cytosorb, у 135 пациентов с сепсисом получены сведения о снижении летальности по сравнению с ожидаемой смертностью. Однако число пациентов в исследовании является недостаточным для формулирования однозначных выводов. Несколько небольших исследований и клинических случаев также подтверждают вышеупомянутые положительные тенденции показателей гемодинамики и выживаемости [17, 21].

Иммуностимуляция. Иммунный ответ во время динамического септического процесса крайне

сложен, однако убедительные доказательства свидетельствуют о взаимосвязи между сепсис-индуцированным иммунологическим параличом и плохим клиническим исходом [12]. Многочисленные доклинические и клинические исследования свидетельствуют о том, что сепсис приводит к депрессии иммунной системы с дисфункцией Т-лимфоцитов, к нарушению функции антиген-презентирующих клеток (обычных моноцитов, макрофагов, дендритных клеток) [48]. Приблизительно 70% случаев с летальным исходом возникает на поздней стадии развития сепсиса, которая характеризуется персистирующей первичной инфекцией и иммунной супрессией, приводящей к серьезным вторичным, оппортунистическим, нозокомиальным инфекциям [31]. Следовательно, развитие стратегий для повышения иммунитета организма может представлять новое направление в лечении сепсиса. Несколько разнообразных средств уже протестировано, хотя современные представления об иммуностимуляции основаны на исследованиях на животных и на клинических испытаниях [33].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF – Granulocyte colony stimulating factor) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF – Granulocyte-macrophage colony stimulating factor) являются цитокинами, которые стимулируют стволовые клетки, синтезирующие макрофаги, моноциты и нейтрофилы, а также приводят к улучшению высвобождения и функциональной способности этих клеток. Несколько клинических исследований показали многообещающие результаты. Метаанализ 12 клинических исследований также продемонстрировал значительное снижение частоты вторичных инфекций [5, 15]. G-CSF и/или GM-CSF потенциально могут применяться с целью эрадикации и профилактики инфекции [11].

Интерферон- γ (IFN- γ – Interferon gamma) – это один из ключевых цитокинов, ответственных за синтез и функциональные свойства моноцитов и макрофагов, которые являются важными факторами в элиминации микроорганизмов. Рекомбинантная терапия интерфероном- γ повышает антиген-презентирующие свойства и продукцию провоспалительных цитокинов у септических пациентов без побочных эффектов, связанных с терапией [43]. Эффективность данной терапии уже доказана в различных группах пациентов с нарушениями функции иммунной системы [13]. Возможно использование интерферона- γ у септических пациентов с терапевтической целью.

IL-7 является одним из наиболее важных цитокинов в синтезе и функционировании Т-лимфоцитов, а также ингибитором апоптоза лимфоцитов. Следовательно, рекомбинантный IL-7 может применяться у септических пациентов с лимфопенией [35]. Данные недавнего рандомизированного контролируемого исследования в фазе IIb позволяют предположить, что рекомбинантный IL-7 яв-

ляется препаратом выбора у пациентов с сепсисом для усиления адаптивного иммунного ответа [16].

Иммуноглобулины (Ig). Иммуноглобулины продуцируются и секретируются В-лимфоцитами, которые активируются Т-лимфоцитами. Иммуноглобулины состоят из тяжелой и легкой цепей. Изотипы иммуноглобулинов классифицируются на IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. Обе цепи, тяжелая и легкая, разделены на два домена, один из которых является варибельным, а второй – константным. Хорошо известно, что иммуноглобулины являются основными эффекторами гуморального иммунного ответа, однако точный способ их действия остается в значительной степени не изученным. Если, с одной стороны, иммуноглобулины защищают организм от инфекции, то, с другой стороны, они могут играть двойную роль как провоспалительные, так и противовоспалительные агенты [4].

Иммуноглобулины являются обязательными элементами в адекватном распознавании патогенов и их уничтожении. Они ингибируют транскрипцию генов иммунных медиаторов и обладают антиапоптотическим эффектом [46]. Как известно, при сепсисе уровень иммуноглобулинов снижается (особенно IgG, IgM) [42, 44]. Несмотря на то что механизмы действия до конца не выяснены, большинство исследований показали, что как эндогенные иммуноглобулины, так и экзогенно вводимые могут играть основополагающую роль в воспалительно-иммунном ответе организма на инфекцию. Иммуноглобулины (особенно IgM) не только могут способствовать быстрому снижению уровня патогенов и токсинов на ранних стадиях инфекционного процесса и стимулировать чрезмерный провоспалительный ответ организма, но также они играют важную роль на поздних стадиях сепсиса, которые характеризуются выраженным угнетением врожденного и приобретенного иммунитета. Иммуноглобулины оказывают антиапоптотическое действие на лимфоциты и улучшают процессы элиминации продуктов клеточного распада с помощью IgM-опосредованного механизма, который может противодействовать сепсис-индуцированной иммунной дисфункции [40].

Недавний метаанализ с пробным последовательным анализом для первичного и вторичного исходов, который включал 15 рандомизированных контролируемых исследований с участием 712 пациентов и 4 когортных исследования с уча-

стием 818 пациентов, оценивали применение внутривенных препаратов IgM у пациентов с сепсисом старше 18 лет. Применение IgM значительно снизило показатели летальности, RR 0,60 (95%-ый ДИ 0,52–0,69). Внутригрупповой анализ показал, что эти результаты были последовательны независимо от продолжительности лечения, суточных доз, суммарной дозы, степени тяжести инфекционного процесса, продолжительности наблюдения, дизайна исследования и года публикации. Однако использование внутривенного IgM сократило продолжительность механической вентиляции, но не уменьшило время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре.

Следовательно, возможность применения иммуноглобулина кажется оправданной. С одной стороны, результаты недавних исследований противоречивы, с другой – убедительных данных недостаточно для дальнейших заключений [20, 47].

Иммуностимуляция при сепсисе на данный момент представляет большой научный интерес и требует значительных усилий для дальнейшего развития. Многочисленные текущие исследования изучают различные другие подходы в лечении сепсиса (IL-3, IL-15, anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1-antibody, anti-BTLA antibody, anti-CTLA4 antibody, Flt3 ligand, CAR T cell therapy) [33].

Заключение. Сепсис имеет долгую историю. Намерения вылечить септических пациентов имелись задолго до того, как было сформулировано первое определение сепсиса. За последнее десятилетие результаты лечения сепсиса у различных пациентов значительно не улучшились. Тем не менее исследования выявили сложность и разнообразие иммунного ответа у септических пациентов. Были определены многочисленные независимые друг от друга факторы, которые могут способствовать разнообразному течению сепсиса у различных пациентов. Новые виды иммуномодулирующих стратегий имеют большие перспективы. Однако потенциально полезное использование этих стратегий может потребовать более убедительных доказательств и индивидуализированного подхода для каждого пациента. Более полное понимание иммунопатофизиологии сепсиса может привести к новым подходам в его лечении для улучшения неудовлетворительных результатов на данный момент.

Introduction. Sepsis is a life-threatening state caused by an infection and an inadequate, dysregulated host immune response. In general, sepsis ranks in the top 10 causes of death and potentially harmful for the whole population of our Planet [25, 27]. From the aspect of the intensive care unit, sepsis is one of leading causes of mortality despite the huge efforts and many different type of treatments [28]. Focusing on cardiac surgery, the prevalence of sepsis is low, after proce-

dures situated between 0.39% and 2.5%. Nevertheless, the current life-expectancy of septic patients are poor, mortality varying from 65% to 79% [30, 49].

A dysregulated interaction between the infection and the host immune system possibly lead to sepsis. During perioperative period of cardiac procedures several additional, special factors are presented, such as: (1) surgical trauma; (2) shear stress; (3) blood contacts with a huge artificial surface in cardiopulmonary bypass; (4) internal

drainage system; (5) need for blood transfusion related to surgery; (6) reperfusion after ischaemia. In case of reperfusion after ischaemia can lead to an increased endothelial permeability. In the gastrointestinal tract it possibly results in endotoxin or lipopolysaccharide (LPS) release. These factors together can provoke a dynamic systematic immune response [32].

Pathophysiology and immunopathology of sepsis is still unclear. We were witnesses of several paradigm shifts during the last decade. Actually we consider sepsis as a dynamic process with two different sides. Both immune hyperactivity and immune suppression are presented during the progression [43].

Currently the diagnosis of sepsis is based on clinical signs. The biomarkers and molecular diagnostic tools are insufficient [26, 36]. Traditional prevention and treatment strategies have not changed significantly in the last decades. But during the last years several new approaches were studied. Major part based on immunomodulation, two of these are immunostimulation and extracorporeal blood purification techniques [3]. Although immunomodulation is not a fresh idea in the treatment of sepsis, in order to develop a successful method in immunotherapy we should understand the progress of sepsis from the aspect of the immune system [3, 9].

The purpose of present article is to give an up-to-date, comprehensive review on the utilization of extracorporeal blood purification techniques and immunostimulation in septic patient after cardiac surgery.

Immunopathophysiology of sepsis after cardiac surgery. The actual concept of immunopathophysiology in sepsis is based on the idea of a dynamic parallel immune response, both pro- and antiinflammatory processes are presented from the beginning [2]. The innate immune system is responsible for the initial detection of potentially harmful factors, like microorganisms and special inflammatory stress factors related to the perioperative period of cardiac surgery. Gram-negative and positive bacteria contain numerous structures (endotoxin, or lipopolysaccharide {LPS}, lipoprotein, peptidoglycans, peptidoglycan-associated lipoprotein, lipoteichoic acid, flagellin, fimbriae) that can lead to intense immune response we call them: pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) [22]. Surgical trauma and cardiopulmonary bypass cause a release of danger-associated molecular patterns (DAMPs). PAMPs and DAMPs are recognized by the pattern recognition receptors (PRRs) presented on dendritic cells, monocytes and macrophages. Toll-like receptors (TLRs) are one type of PRR. Binding of PAMPs and DAMPs to a PRR initiates the immune response of the host. Through the activation of different intracellular signalling cascades ends-up in a general activation of the innate immune system. The magnitude and type of primal response is influenced by many individual factors, like: age, type and amount of bacteria, comorbidities, genetic factors [23].

Proinflammation and antiinflammation are walking hand-by-hand from the zero time point of the immune

response. In early phase proinflammatory environment dominates. Mononuclear cells play an important role with the release of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF- α . These classic proinflammatory mediators can lead to a fast and intense activation of the immune system called hyperinflammation [43]. Nevertheless, the immune system try to maintain balance and launch a complex system of counter-regulatory mechanisms at the same time [9]. These counter-regulatory attempts can end-up in a phenomenon called “sepsis-induced immunoparalysis” [44]. After the hyperinflammatory early phase this immunosuppression possibly open the field for secondary, opportunistic infections. Dominating molecules of this period are soluble TNF receptor antagonists, IL-1 receptor antagonists, IL-4, IL-10 and IL-13. Immunoparalysis is caused by impaired cytokine producing function of leukocytes, apoptosis of different type of immune cells, low absolute lymphocyte count and diminished expression of important cell surface antigens like HLA-DR on monocytes. The phenomenon of “sepsis-induced immunoparalysis” is supported by several studies and experiences. (1). Frequent occurrence or reactivation of less-virulent bacteria, viruses and fungi in the late phase of septic patients. Despite the aggressive therapeutic efforts. (2). Mortality distribution of sepsis shows three peaks. Approximately a quarter of patients die in 4-5 days. From the remaining survivals one-third can bear with primal infection and restore immunocompetence, mortality of this group is 10%. The other two-third develops immunoparalysis and have a mortality around 65% [45]. (3). Studies with the application of antiinflammatory therapies are lack of positive effect on sepsis outcome [23].

Equilibrium may be the key in the immune response of sepsis. Immune system tries to maintain the homeostatic environment during sepsis via pro- and antiinflammatory processes. In case of an unbalanced, dysregulated and radical (in both directions) response mortality become frightfully high. Of course in reality it is more complicated and no clear borders between phases and extremities, like pro- and antiinflammation. Cytokines do not behave in a dichotomized manner, function and contribution to survival or death can depend on the context. A single cytokine possible act pleiotropically depending on the actual molecular microenvironment. The final effect of an inflammatory mediator is therefore diverse and highly depends on numerous different interactions [12].

Treatment: new-approches based on immunomodulation. Infectious source control, adequate antibiotic therapy and organ support are the three corner stones in the treatment of sepsis since the definition of sepsis born [50]. Nowadays, becomes more clear the insufficiency of these treatments to develop clinical outcomes, especially in the late phase of sepsis. In the development and progression of sepsis host immune response is an extremely important component. Complexity and heterogeneity of our immune system hypothesis that we will never be able to find a general answer for every septic patient, rather we should search for

individual treatment modalities based on the clinical picture and immunopathophysiological background patient-by-patient [24, 34]. Although these techniques are performing well in the early phase of sepsis. New adjuvant therapies are needed to prevent or treat the effects of the immunoparalytic phase of sepsis [23]. In our review we would like to add a detailed overview on two promising modalities of immunomodulation: (1) extracorporeal blood purification; (2) immunostimulation. Early days of sepsis is ruled by a hyperinflammatory state with DAMPs, PAMPs and proinflammatory cytokines circulating in the body. Extracorporeal blood purification may represent a useful technique by removing these molecules from the circulation. In the late phase of sepsis immunoparalytic state appears in the majority of patients. To maintain equilibrium immunostimulation may offer a suitable opportunity [3]. Pro- and antiinflammatory responses and innate and adaptive immune systems may represent equal importance and become potential targets for immunomodulation strategies to improve outcome [11].

Based on the nature of the immunopathophysiology of sepsis and our therapeutic goals with immunomodulation to maintain immune equilibrium we must recognize the possible intervention points early and precisely. Appropriate immunomonitoring seems unavoidable and has a huge importance to recognize the patients with an overturned immune system as soon as possible [45, Venet et al. 2013; 12]. Unfortunately, a detailed description of these methods is beyond the scope of present review.

Extracorporeal blood purification. Extracorporeal blood purification techniques have a history of 15 years in the treatment of critically ill patients. A serious inflammatory host response includes an immune hyperactivity and an excessive release of proinflammatory cytokines. It leads to organ damage, dysfunction and immune-paralysis which possibly end-up in adverse outcomes, finally death. This phenomenon summoned the original idea of blood purification [8, 19, 37]. Removing or reducing the blood concentrations of inflammatory mediators, bacterial toxins (endotoxin, LPS) and tissue degradation products from the systemic circulation with a special device can provide beneficial effects (preventing multi-organ dysfunction and immune-paralysis). Through that period numerous different strategies were studied, such as hemofiltration, hemoadsorption, plasmapheresis etc. Studies reported promising results, these approaches can significantly reduce the blood concentration of the targeted molecules and well tolerated by the patients [6]. However, the details (appropriate technique, patient selection, timing, duration etc.) and the effect on clinical endpoints (mortality, organ dysfunction) is unclear yet. In technical aspects we can distinguish three different types: (1) hemofiltration (high volume hemofiltration, very high volume hemofiltration, high cut-off membranes); (2) adsorption (Toraymyxin, EMIc2, Cytosorb, Oxiris, LPS adsorber and HA 330) (3) coupled plasma filtration adsorption [1]. These methodologies

can be applied with appropriate renal replacement therapy devices as an adjuvant treatment or alone.

Hemofiltration techniques are feasible and safety in the setting of sepsis. Probably it can improve hemodynamics. Nevertheless, the effect on mortality is unclear, despite of the promising early results. Adsorption strategies are well-tolerated and feasible in septic patients. Currently we are lack of robust evidence, however, a positive trend seems to be emerging with improved hemodynamics and decreased mortality. Coupled plasma filtration adsorption technique is complex, expensive and associated with multiple technical issues. Evidence suggests feasibility and ineffectiveness in clinical endpoints to date the power of these trials are limited [1]. In overall, the magnitude of currently available evidence on these techniques are admittedly insufficient, further huge efforts are warranted to ascertain the beneficial effects.

Utilization of Cytosorb is one of the most promising and actual field among extracorporeal blood purification techniques. Cytosorb treatment is already tested in different clinical settings. It seems significantly effective in reducing toxic molecules and may improve the clinical outcome [7, 29]. Three small RCTs in the setting of sepsis and septic shock showed significant reduction in IL-6 concentration and significant reduction in vasopressor need, but no significant difference in mortality [18, 38, 39]. Each study confirms the safety and feasibility of the method. The international registry on the use of Cytosorb with 135 septic patients reported an improvement in observed mortality compared to predicted mortality, however, the patients number is still a huge barrier to make further conclusions [7]. Several smaller studies and case series also supporting the above mentioned beneficial trends in hemodynamics and survival [17, 21].

Immunostimulation. Immune response during the dynamic process of sepsis is complex and contextual, however, a robust body of evidence remark a relationship between the presence of sepsis-induced immunoparalysis and poor clinical outcomes [12]. Numerous pre-clinical and clinical study reported data, that sepsis leads to an overall state of immune depression with T cell dysfunction, impaired antigen presenting cell functions (monocytes, macrophages, dendritic cells) [48]. Approximately 70% of sepsis related mortality occurs in later phase of progression, which is defined by the persisting primary infection and sepsis related immune suppression with serious secondary opportunistic, nosocomial infections [31]. Therefore, the development of novel strategies to augment host immunity may represent useful tool in the treatment of sepsis. Several, diverse agents are already tested, although our current knowledge based on animal studies and few clinical studies [33].

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) are cytokines, which can stimulate stem cells to produce macrophages, monocytes and neutrophils and also improve release and function. Several

clinical studies reported promising results and also a meta-analysis of 12 clinical studies demonstrated a significantly reduced the rate of secondary infections [15, 5]. G-CSF and/or GM-CSF potentially become useful in the eradication and prevention of infections [11].

Interferon gamma (IFN- γ) is one of the key cytokines responsible for appropriate monocyte and macrophage function, which are important factors in microbial elimination. Recombinant IFN- γ therapy increase antigen presenting capacity and proinflammatory cytokine production in septic patient without therapy related adverse outcomes [43]. Beneficial effects are already proofed in different patient population with an impaired immune system [13]. Careful utilization of IFN- γ may provide a therapeutic intervention for septic patient.

IL-7 is one of the most important cytokines in T cell production and function and also inhibits lymphocyte apoptosis. Therefore, recombinant IL-7 might offer benefit in lymphopenic septic patients [35]. A recent phase IIb randomized controlled trial results are suggesting recombinant IL-7 is a safe and feasibly option to enhance the adaptive immune response in septic patients [16].

Immunoglobulins (Ig). Immunoglobulins are produced and secreted by B-cells that are activated and propagated by the T cells. Igs are constituted by heavy (H) and light (L) chains and Ig isotypes are classified into IgG, IgA, IgM, IgD and IgE. Both H and L chains are divided into one variable and one constant domain [41]. It is well known that Igs are the major effectors of the humoral immune response, nevertheless, the exact mode of action of Ig remains largely unexplored. If, on the one hand, Igs have the role to protect the host from infection, on the other hand they may play a dual antithetical role as pro-inflammatory or anti-inflammatory agents [4].

Immunoglobulins are mandatory elements of adequate pathogen recognition and clearance. They inhibit the transcription of immune mediator genes and have anti-apoptotic effect [46]. Sepsis is associated with decreased circulating immunoglobulin levels (especially IgG and IgM) levels [42, 44]. Even if the mechanisms of action are still not fully elucidated, basic immunology and more recent studies indicate that endogenous Ig as well as the possible Ig supplementation may play a fundamental role in the host inflammatory-immune response to infection. Not only Ig (particularly IgM) can facilitate the rapid pathogen and toxin clearance in

the early phases of infection and modulate the excessive pro-inflammatory host response, but they may be also beneficial in the late phases of sepsis characterized by a profound depression of innate and adaptive immunity. Ig exert a direct anti-apoptotic effect on lymphocytes and facilitate the clearance of apoptotic cells by an IgM-mediated mechanism that may counteract sepsis-induced immune-dysfunction [40].

A recent meta-analysis with trial sequential analysis (TSA) for the primary and secondary outcomes which included 15 RCTs, involving 712 patients, and four cohort studies, involving 818 patients, assessed the use of intravenous (IV) IgGM preparations in adults with sepsis. IV IgGM administration significantly reduced mortality rates, with an RR of 0.60 (95% CI 0.52–0.69). Subgroup analysis showed that these results were generally consistent, regardless of duration of treatment, daily dose, total dose, variety of disease severity scores, follow-up duration, study design and year of publication. However, use of IV IgGM shortens mechanical ventilation days but not length of intensive care until stay or length of hospital stay [10].

Therefore, the possibility of direct immunoglobulin supplementation seems to be a worthwhile attempt. On one hand, results of recent studies are inconsistent [20, 47]. On the other hand, the body of evidence is still insufficient for making further conclusions.

Immunostimulation in sepsis is currently in the scope of high scientific interest with great efforts to develop further progress. Numerous ongoing projects are investigating for other possible therapeutic interventions (IL-3, IL-15, anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1-antibody, anti-BTLA antibody, anti-CTLA4 antibody, Flt3 ligand, CAR T cell therapy) [33].

Conclusion. Sepsis already has a long history, the intention to cure septic patients probably far older than the first definition of sepsis. During the last decade the potential outcome of sepsis in different patient population has not improved significantly. Nevertheless, studies revealed the complexity and diversity of the immune response in septic patient. Numerous individual factors are recognized, which can lead to different progression patient-by-patient. Different type of immunomodulation techniques has a great prospect. However, the potentially beneficial utilization may require a bigger and stronger body of evidence and an individualized approach for every single septic patient. The more accurate understanding of the immunopathophysiology of sepsis can lead to new approaches in treatment to improve the currently poor outcome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ankawi G., Mauro N., Jingxiao Z. et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls // 2019. – <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>.
2. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.-M. Septic shock // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9453). – P. 63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8).

REFERENCES

1. Ankawi G., Mauro N., Jingxiao Z. et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>.
2. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.-M. Septic shock. *Lancet*, 2005, vol. 365 (9453), pp. 63–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17667-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17667-8).

3. Antonopoulou A., Giamarellos-Bourboulis E. J. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective // *Immunotherapy*. – 2011. – <https://doi.org/10.2217/imt.10.82>.
4. Berlot G., Rossini P., Turchet F. Biology of Immunoglobulins // *Translational Medicine @ UniSa*. – 2019. – Vol. 11. – P. 24–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25674545>.
5. Bo L., Fei W., Jiali Z. et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) for Sepsis: A meta-analysis // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15 (1). – R58. <https://doi.org/10.1186/cc10031>.
6. Born F., Nestler F., Nierhaus A. et al. International registry on the use of the CytoSorb adsorber in ICU patients // *Intensivmedizin Und Notfallmedizin*. – 2017. – <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5>.
7. Calabrò M. G., Febres D., Recca G. et al. Blood purification with cytosorb in critically ill patients: single-center preliminary experience // *Artificial Organs*. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 189–94. <https://doi.org/10.1111/aor.13327>.
8. Carlo J., Di V., Alexander S. R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis // *The International Journal of Artificial Organs*. – 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 777–786. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16211527>.
9. Cohen J. The Immunopathogenesis of Sepsis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 885–891. <https://doi.org/10.1038/nature01326>.
10. Cui J., Xuxia W., Haijin L. et al. The clinical efficacy of intravenous igm-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis // *Ann. Intens. Care*. – 2019. – Vol. 9, № 1. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0501-3>.
11. Delano M. J., Ward P. A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? // *J. Clin. Investigation*. – 2016. – Vol. 126, № 1. – P. 23–31. <https://doi.org/10.1172/JCI82224>.
12. Denstaedt S. J., Singer B. H., Standiford T. J. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 24–46. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02446>.
13. Dries D. J., Jurkovich G. J., Maier R. V. et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. – 1994. – Vol. 129, № 10. – P. 1031–1042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944932>.
14. Fan X., Zheng L., He J. et al. Alterations of dendritic cells in sepsis: featured role in immunoparalysis // *BioMed Research International*. – 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/903720>.
15. Francisco-Cruz A., Aguilar-Santelises M., Ramos-Espinosa O. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: not just another haematopoietic growth factor // *Medical Oncology*. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 774. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0774-6>.
16. Francois B., Jeannet R., Daix T. et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: The IRIS-7 Randomized Clinical Trial // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>.
17. Friesecke S., Stecher S.-S., Gross S. et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study // *J. Artificial Organs*. – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 252–259. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0967-4>.
18. Hawchar F., Ildiko L., Nandor O. et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: a proof of concept randomized, controlled pilot study // *J. Crit. Care*. – 2019. – Vol. 49. – P. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.003>.
19. Honore P. M., Matson J. R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level - the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock // *Crit. Care Med*. – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 896–897. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090989>.
20. Kakoullis L., Pantzaris N.-D., Platanaki C. et al. The use of IgM-Enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis // *J. Crit. Care*. – 2018. – Vol. 47. – P. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.06.005>.
21. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M. et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series // *Critical Care (London, England)*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9>.
22. Kumar H., Taro K., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system.” international reviews of immunology. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>.
23. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J. G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. time for a paradigm change? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2013. – Vol. 187, № 12. – P. 1287–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0036CP>.
3. Antonopoulou A., Giamarellos-Bourboulis E.J. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective. *Immunotherapy*, 2011. <https://doi.org/10.2217/imt.10.82>.
4. Berlot G., Rossini P., Turchet F. Biology of Immunoglobulins. *Translational Medicine @ UniSa*, 2019, vol. 11, pp. 24–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25674545>.
5. Bo L., Fei W., Jiali Z. et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) for Sepsis: A meta-analysis. *Crit. Care*, 2011, vol. 15(1), R58. <https://doi.org/10.1186/cc10031>.
6. Born F., Nestler F., Nierhaus A. et al. International registry on the use of the CytoSorb adsorber in ICU patients. *Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 2017, <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0342-5>.
7. Calabrò M.G., Febres D., Recca G. et al. Blood purification with cytosorb in critically ill patients: single-center preliminary experience. *Artificial Organs*, 2019, vol. 43, no. 2, pp. 189–94. <https://doi.org/10.1111/aor.13327>.
8. Carlo J., Di V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *The International Journal of Artificial Organs*, 2005, vol. 28, no. 8, pp. 777–786. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16211527>.
9. Cohen J. The Immunopathogenesis of Sepsis. *Nature*, 2002, vol. 420, pp. 885–891. <https://doi.org/10.1038/nature01326>.
10. Cui J., Xuxia W., Haijin L. et al. The clinical efficacy of intravenous igm-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann. Intens. Care*, 2019, vol. 9, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0501-3>.
11. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J. Clin. Investigation*, 2016, vol. 126, no. 1, pp. 23–31. <https://doi.org/10.1172/JCI82224>.
12. Denstaedt S.J., Singer B.H., Standiford T.J. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 24–46. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02446>.
13. Dries D.J., Jurkovich G.J., Maier R.V. et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 1994, vol. 129, no. 10, pp. 1031–1042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7944932>.
14. Fan X., Zheng L., He J. et al. Alterations of dendritic cells in sepsis: featured role in immunoparalysis. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/903720>.
15. Francisco-Cruz A., Aguilar-Santelises M., Ramos-Espinosa O. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: not just another haematopoietic growth factor. *Medical Oncology*, 2014, vol. 31, no. 1, pp. 774. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0774-6>.
16. Francois B., Jeannet R., Daix T. et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: The IRIS-7 Randomized Clinical Trial. *JCI Insight*, 2018, vol. 3, no. 5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>.
17. Friesecke S., Stecher S.S., Gross S. et al. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J. Artificial Organs*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 252–259. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0967-4>.
18. Hawchar F., Ildiko L., Nandor O. et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: a proof of concept randomized, controlled pilot study. *J. Crit. Care*, 2019, vol. 49, pp. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.003>.
19. Honore P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level - the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit. Care Med*, 2004, vol. 32, no. 3, pp. 896–897. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090989>.
20. Kakoullis L., Pantzaris N.D., Platanaki C. et al. The use of IgM-Enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. *J. Crit. Care*, 2018, vol. 47, pp. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.06.005>.
21. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M. et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care (London, England)*. 2017, vol. 21, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9>.
22. Kumar H., Taro K., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system.” international reviews of immunology. 2011, vol. 30, no. 1, pp. 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>.
23. Leentjens J., Kox M., van der Hoeven J.G. et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. time for a paradigm change? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2013, vol. 187, no. 12, pp. 1287–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0036CP>.

24. Leligdowicz A., Matthay M. A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications // *Crit. Care* (London, England). – 2019. – Vol. 23, № 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2372-2>.
25. Lever A., Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39346.495880.AE>.
26. Levy M. M., Evans L. E., Andrew Rhodes. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update // *Critical Care Medicine*. – 2018. – <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>.
27. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000–2003 // *New Engl. J. Med.* – Vol. 348, № 16. – P. 1546–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>.
28. Mayr F. B., Yende S., Angus D. C. Epidemiology of severe sepsis // *Virulence*. – 2014. – Vol. 5, № 1. <https://doi.org/10.4161/VIRU.27372>.
29. Nemeth E., Kovacs E., Racz K. et al. Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study // *Clinical Transplantation*. – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. e13211. <https://doi.org/10.1111/ctr.13211>.
30. Oliveira D. C., de Oliveira F. J. B., Silva R. F. et al. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 332–336, 352–356. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20730262>.
31. Otto G. P., Sossdorf M., Claus R. A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. R183. <https://doi.org/10.1186/cc10332>.
32. Paternoster G., Guarracino F. Sepsis after cardiac surgery: from pathophysiology to management // *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia*. – 2016. – <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.11.009>.
33. Patil N. K., Bohannon J. K., Sherwood E. R. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression // *Pharmacological Research*. – 2016. – Vol. 111. <https://doi.org/10.1016/j.PHRS.2016.07.019>.
34. Rello J., Valenzuela-Sánchez F., Ruiz-Rodríguez M. et al. Sepsis: a review of advances in management” advances in therapy. – 2017. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0622-8>.
35. Rezoagli E., Masterson C. H., McCarthy S. D. et al. Sepsis: Therapeutic Potential of Immunosuppression versus Immunostimulation // *Am. J. Respir. Cell Molec. Biology*. – 2019. – Vol. 60, № 1. – P. 128–130. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0284RO>.
36. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
37. Rimmele T., Kellum J. A. Clinical review: blood purification for sepsis // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>.
38. Schädler D. C., Porzelius A. J., Marx G. et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoabsorption device in septic patients // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 62. <https://doi.org/10.1186/CC12000>.
39. Schädler D., Pausch C., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 10. – e0187015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187015>.
40. Schwab L., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 176–189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>.
41. Shankar-Hari M., Spencer J., Sewell W. A. et al. Bench-to-bedside review: immunoglobulin therapy for sepsis – biological plausibility from a critical care perspective // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 206. <https://doi.org/10.1186/cc10597>.
42. Taccone F. S., Stordeur P., de Backer D. et al. γ-Globulin levels in patients with community-acquired septic shock // *Shock*. – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 379–385. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2>.
43. Ton A., Kox M., Abdo W. F. et al. Precision Immunotherapy for Sepsis // *Front. Immunol.* – 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01926>.
44. Venet F., Gebeile R., Bancel J. et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin g, a and m levels in septic shock patients // *Internat. Immunopharmacology*. – 2011. – Vol. 11, № 12. – P. 2086–2090. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.08.024>.
45. Venet F., Lukaszewicz A.-C., Payen D. et al. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies // *Curr. Opin. Immunology*. – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.006>.
24. Leligdowicz A., Matthay M. A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit. Care* (London, England), 2019, vol. 23, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2372-2>.
25. Lever A. and Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*, 2007, vol. 335. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39346.495880.AE>.
26. Levy M.M., Evans L.E., Andrew Rhodes. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Critical Care Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>.
27. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000–2003. *New Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 16, pp. 1546–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>.
28. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 2014, vol. 5, no. 1. <https://doi.org/10.4161/VIRU.27372>.
29. Nemeth E., Kovacs E., Racz K. et al. Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study. *Clinical Transplantation*, 2018, vol. 32, no. 4, pp. e13211. <https://doi.org/10.1111/ctr.13211>.
30. Oliveira D.C., de Oliveira F.J.B., Silva R.F. et al. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2010, vol. 94, no. 3, pp. 332–36, 352–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20730262>.
31. Otto G.P., Sossdorf M., Claus R.A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Critical Care*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. R183. <https://doi.org/10.1186/cc10332>.
32. Paternoster G., Guarracino F. Sepsis after cardiac surgery: from pathophysiology to management. *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia*, 2016. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.11.009>.
33. Patil N.K., Bohannon J.K., Sherwood E.R. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacological Research*, 2016, vol. 111. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2016.07.019>.
34. Rello J., Valenzuela-Sánchez F., Ruiz-Rodríguez M. et al. Sepsis: a review of advances in management.” advances in therapy. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0622-8>.
35. Rezoagli E., Masterson C.H., McCarthy S.D. et al. Sepsis: Therapeutic Potential of Immunosuppression versus Immunostimulation. *Am. J. Respir. Cell Molec. Biology*, 2019, vol. 60, no. 1, pp. 128–130. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0284RO>.
36. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016, *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
37. Rimmele T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>.
38. Schädler D.C., Porzelius A.J., Marx G. et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoabsorption device in septic patients. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, suppl. 2, pp. 62. <https://doi.org/10.1186/CC12000>.
39. Schädler D., Pausch C., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial. *PLOS ONE*, 2017, vol. 12, no. 10, pp. e0187015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187015>.
40. Schwab I., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology*, 2013, vol. 13, pp. 176–189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>.
41. Shankar-Hari M., Spencer J., Sewell W.A. et al. Bench-to-bedside review: immunoglobulin therapy for sepsis – biological plausibility from a critical care perspective. *Crit. Care*, 2011, vol. 16, no. 2, pp. 206. <https://doi.org/10.1186/cc10597>.
42. Taccone F.S., Stordeur P., de Backer D. et al. γ-Globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock*, 2009, vol. 32, no. 4, pp. 379–385. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2>.
43. Ton A., Kox M., Abdo W.F. et al. Precision Immunotherapy for Sepsis. *Front. Immunol.*, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01926>.
44. Venet F., Gebeile R., Bancel J. et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin g, a and m levels in septic shock patients. *Internat. Immunopharmacology*, 2011, vol. 11, no. 12, pp. 2086–2090. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.08.024>.
45. Venet F., Lukaszewicz A.C., Payen D. et al. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr. Opin. Immunology*, 2013, vol. 25, no. 4, pp. 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.05.006>.

46. Vincent J.-L., Wasineenart M. Expert Review of Anti-infective therapy non-antibiotic therapies for sepsis: an update. – 2019. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1581606>.
47. Welte T.R., Dellinger P., Ebel H. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase ii trial (CIGMA Study) // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
48. Williams M. A., Withington S., Newland A.C. Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo // *J. Infect. Diseases.* – 1998. – Vol. 178, № 5. – P. 1421–1433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780264>.
49. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N. et al. Endotoxin adsorption using polymyxin b immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery," the international journal of artificial organs. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 299–307. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000322>.
50. Zimmerman J.L., Jean-Louis V., Levy M. M. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Intens. Care Med.* – 2004. – Vol. 30, № 4. – P. 536–555. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2210-z>.
46. Vincent J.L., Wasineenart M. Expert Review of Anti-infective therapy non-antibiotic therapies for sepsis: an update. 2019. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1581606>.
47. Welte T.R., Dellinger P., Ebel H. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase ii trial (CIGMA Study). *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 4, pp. 438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.
48. Williams M.A., Withington S., Newland A.C. Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo. *J. Infect. Diseases*, 1998, vol. 178, no. 5, pp. 1421–1433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9780264>.
49. Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N. et al. Endotoxin adsorption using polymyxin b immobilized fiber cartridges in severe sepsis patients following cardiac surgery," the international journal of artificial organs. 2014, vol. 37, no. 4, pp. 299–307. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000322>.
50. Zimmerman J.L., Jean-Louis V., Levy M.M. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intens. Care Med.*, 2004, vol. 30, no. 4, pp. 536–555. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2210-z>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Патерностер Джанлука**

Отделение анестезиологии и кардиореанимации,
Больница Св. Карла, Потенца, Италия
Email: paternostergianluca@gmail.com

Наги Адам

Отделение анестезиологии и кардиореанимации,
Больница Св. Карла, Потенца, Италия и Школа Кароли
Рач для исследований при получения степени доктора
философии, Университет Земмельвайса,
Будапешт, Венгрия

FOR CORRESPONDENCE:**Paternoster Gianluca**

U.O.C. Cardiac Anaesthesia and Cardiac-Intensive Care,
San Carlo Hospital, Potenza, Italy.
Email: paternostergianluca@gmail.com

Nagy Ádám

U.O.C. Cardiac Anaesthesia and Cardiac-Intensive Care,
San Carlo Hospital, Potenza,
Italy and Károly Rácz School of PhD Studies,
Semmelweis University,
Budapest, Hungary

ISSN 2078-5658 (Print)

ISSN 2541-8653 (Online)

Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»

www.vair-journal.com

Журнал для анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей. Является инструментом популяризации различных идей и точек зрения, способствующих развитию отечественной анестезиологии и реаниматологии.

The journal is intended for anesthesiologists, emergency physicians and other medical doctors. It is aimed to popularize various ideas and points of view, facilitating the development of the Russian anesthesiology and intensive care.

Том 16, № 2, 2019

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36877 от 20 июля 2009 г.

Периодичность – 6 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Контакты с редакцией:

Тел.: +7 (499) 130 23 28

E-mail: vestnikanestrian@gmail.com

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: 20804.

Цена свободная

Подписано в печать: 17 апреля 2019 г.

Volume 16, no. 2, 2019

Registration Certificate no. FS77-36877 as of July 20, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 1 000 copies.

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,

Email: julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Editorial office contacts:

Phone: +7 (499) 130 23 28

Email: vestnikanestrian@gmail.com

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Distribution through rospachat subscription: 20804

The price is free of control

Signed to print: April 17, 2019

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestrian@gmail.com

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestrian@gmail.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.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

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.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

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.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

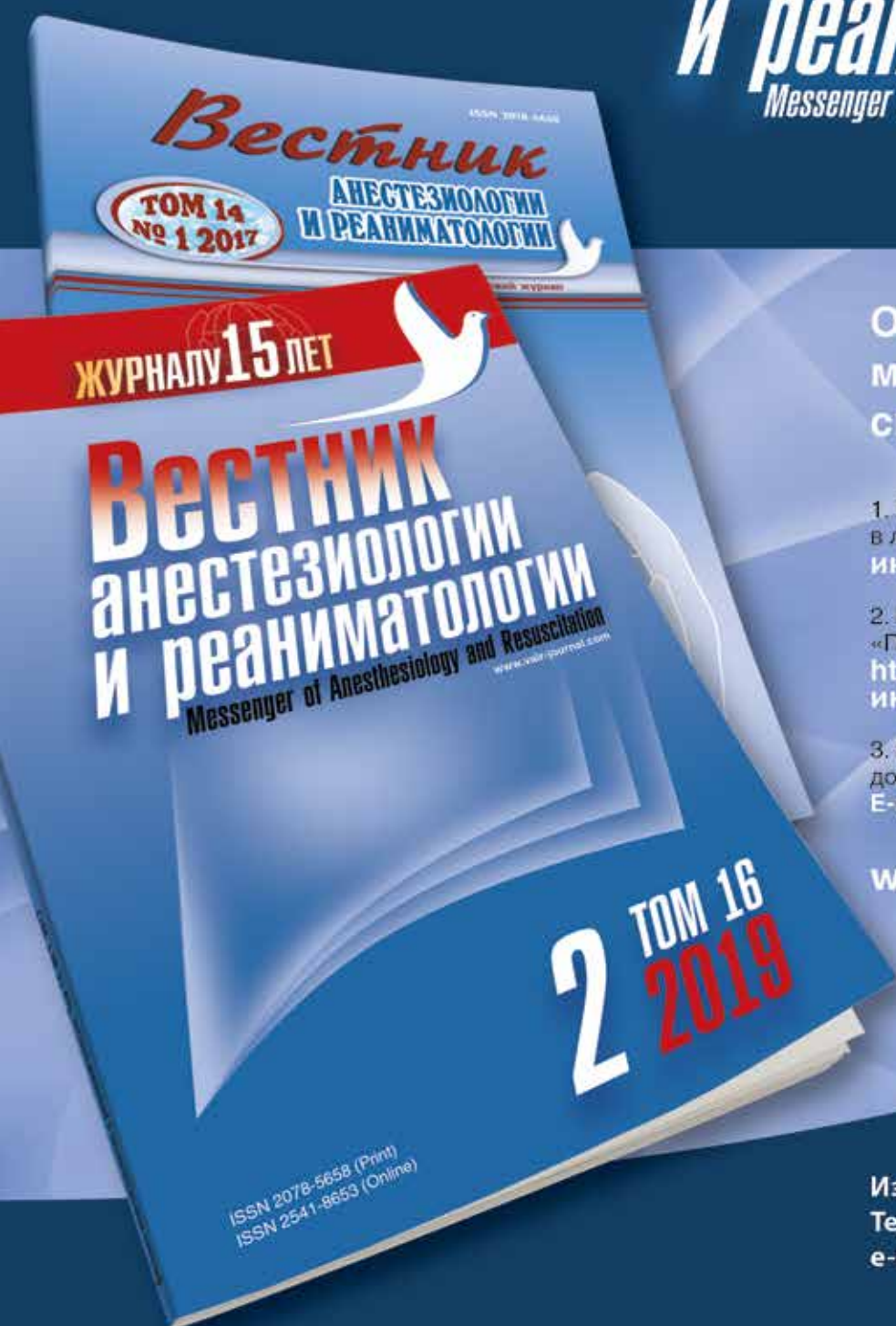
Научно-практический
журнал

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



Вестник **анестезиологии** **и реаниматологии**

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation



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: anna@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел. +7 (499) 665-28-01,
e-mail: julia@fiot.ru