



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

3 **ТОМ 16**
2019

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

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

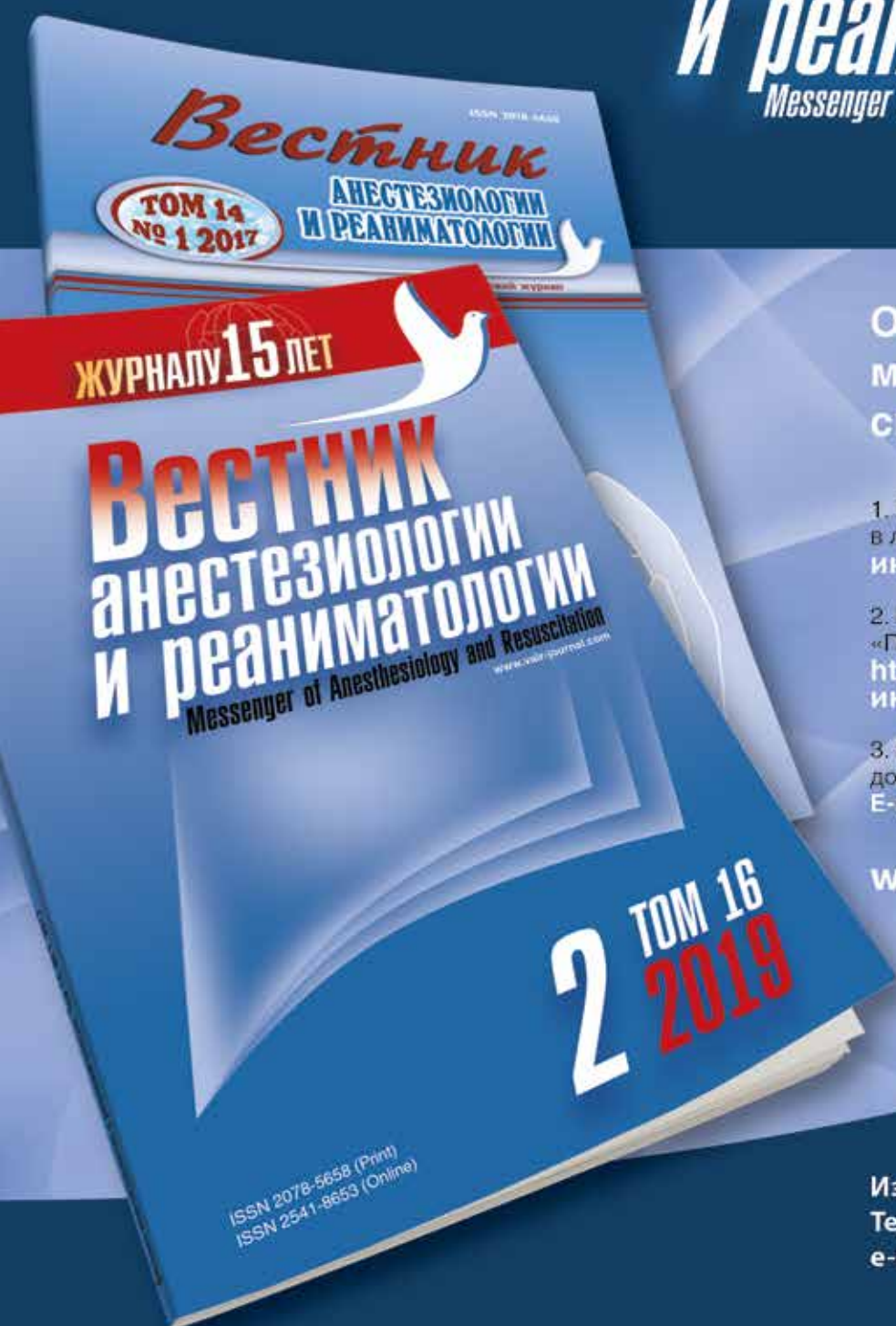
Научно-практический
журнал

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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

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

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

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

Александрович Юрий Станиславович

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

Арбух Дмитрий М.

д.м.н., профессор, президент и медицинский директор Поликлиники Индианы, 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

Лаврентьева Афина

д.м.н., руководитель отделения интенсивной терапии ожогов, отделения интенсивной терапии, больница Папаниколау, Салоники, Греция

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

Лиханцев 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

Риммеле Томас

д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии, больница им. Эдуарда-Эррио, профессор Университета Клода Бернара, Лион, Франция

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 Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

д.м.н., 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 Yuri 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

Lavrentieva Athina

MD, PhD, Director, Burn ICU, General ICU, Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

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

Rimmele Thomas

MD, PhD, Chef of Department Anesthesiology and Intensive Care Medicine,
Edouard-Herriot Hospital, Professor of Claude Bernard University, Lyon, France

Protchenko 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

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ

Перовский П. П., Пономарев Д. Н., Фоминский Е. В., Исмоилов С. М., Таркунов Н. А., Шмырев В. А., Мороз Г. Б., Ломиворотов В. Н., Лихванцев В. В., Ломиворотов В. В.

Коррекция церебральной оксигенации с целью снижения развития послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов высокого риска 7

Александрович Ю. С., Рыбьянов В. В., Пшениснов К. В., Александрович И. В.

Особенности вариабельности ритма сердца у детей с лор-патологией, нуждающихся в хирургическом лечении 18

Трекова Н. А., Гуськов Д. А., Гончарова А. В., Аксельрод Б. А.

Эффективность отечественного рекомбинантного активированного фактора VII для лечения кровотечений и нормализации гемостаза при операциях на грудном отделе аорты 25

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Баутин А. Е., Ксендикова А. В., Яковлев А. С., Марицев А. О., Абуталимова Н. Р., Карпова Л. И., Радовский А. М., Осовских В. В.

Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца 33

Колесников Ю. А.

Перспективы использования комбинации локально вводимых нестероидных противовоспалительных средств и опиоидов в лечении боли периферического генеза 41

ОБМЕН ОПЫТОМ

Груздев В. Е., Горобец Е. С., Кулабухов В. В., Морозова А. А., Анисимов М. А.

Особенности управления миоплегией при полостных онкологических операциях у пациентов с миастениями 48

Гаврилова Е. Г., Храпов К. Н.

Гиперкальциемический гиперпаратиреоидный криз 55

Голощанов О. В., Чуракина Д. В., Кучер М. А., Клементьева Р. В., Сидоренко С. В., Гостев В. В., Карев В. Е., Суворова М. А., Шлык И. В., Чухловин А. Б., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

Трансплантация фекальной микробиоты при критическом состоянии пациентов в онкогематологической практике 63

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ковтун О. П., Давыдова Н. С., Мухаметшин Р. Ф.

Угрозомерия в неотложной неонатологии. Плюсы и минусы шкал 74

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Астафьева М. Н., Багин В. А., Молдованов А. В., Руднов В. А., Баум В. А., Филиппова Д. В., Андреева М. С., Апрезова М. А., Сытых О. Н., Красноперова О. Е.

Использование шкал quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) и National Early Warning Score (NEWS) в прогнозе исходов у пациентов приемного отделения: проспективное обсервационное исследование 84

Власенко А. В., Корякин А. Г., Родионов Е. П., Евдокимов Е. А.

Применение респираторных тренажеров в комплексном лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза 85

Клеузович А. А., Казеннов В. В., Кудрявцев А. Н., Плотников Г. П., Корнеев А. В., Пономарев А. А., Чижов А. Г., Алексеев А. А.

Особенности вазопрессорной терапии при септическом шоке у пациентов с тяжелым термическим поражением 86

Лакотко Р. С., Аверьянов Д. А., Щеголев А. В., Кузнецов М. В., Дубинин А. А., Бараненко Ю. М.	
Влияние факторов вентиляции на давление в луковиче яремной вены при краниотомии в положении сидя	87
Лукьянов С. А., Шаповалов К. Г., Малярчиков А. В., Козлова Е. С., Мамкина Е. А., Коннов Д. Ю.	
Особенности респираторной поддержки при тяжелых формах гриппа А/Н1N1/09 в 2019 г.	88
Панафидина В. А., Шлык И. В.	
Целенаправленная гемодинамическая поддержка при лапароскопических вмешательствах у пациентов с колоректальным раком	90
Сорокин И. Д., Афанасьев А. А., Малинина Д. А.	
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции.	91
Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Величко А. В.	
Нарушение функционального состояния почек при резекции почки и тепловой ишемии у больных локализованным раком	92

CONTENT

ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS

Perovskiy P. P., Ponomarev D. N., Fominskiy E. V., Ismoilov S. M., Tarkunov N. A., Shmyrev V. A., Moroz G. B., Lomivorotov V. N., Likhvantsev V. V., Lomivorotov V. V.

Management of cerebral oxygenation in order to reduce the development of post-operative complications in high-risk patients undergoing cardiac surgery7

Aleksandrovich Yu. S., Rybianov V. V., Pshenishov K. V., Aleksandrovich I. V.

Specific features of heart rate variability in children with ENT pathology in need of surgical treatment. . . 18

Trekova N. A., Guskov D. A., Goncharova A. V., Akselrod B. A.

The efficacy of recombinant activated factor VII (coagil VII) for treatment haemorrhage and haemostasis disorders during thoracic aorta operations25

LITERATURE REVIEWS

Bautin A. E., Ksendikova A. V., Yakovlev A. S., Marichev A. O., Abutalimova N. R., Karpova L. I., Radovsky A. M., Osovskikh V. V.

Anesthetic management and intensive care in the patients with pulmonary hypertension associated with left heart diseases33

Kolesnikov Yu. A.

Prospects of using a combination of locally injected non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in peripheral pain management 41

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Gruzdev V. E., Gorobets E. S., Kulabukhov V. V., Morozova A. A., Anisimov M. A.

Specific management of myasthenia gravis in patients undergoing abdominal cancer surgeries48

Gavrilova E. G., Khrapov K. N.

Hypercalcemic hyperparathyroid crisis55

Goloshchapov O. V., Churakina D. V., Kucher M. A., Klementeva R. V., Sidorenko S. V., Gostev V. V., Karev V. E., Suvorova M. A., Shlyk I. V., Chukhlov A. B., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V.

Fecal microbiota transplantation in critical condition patients in hematological practice63

TO ASSIST PRACTICING DOCTORS

Kovtun O. P., Davydova N. S., Mukhametshin R. F.

Disease severity scoring systems in emergency neonatology. Advantages and disadvantages of scales 74

BRIEF MESSAGE

Astafieva M. N., Bagin V. A., Moldovanov A. V., Rudnov V. A., Baum V. A., Filippova D. V., Andreeva M. S., Apresova M. A., Sytykh O. N., Krasnoperova O. E.

Scales of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and National Early Warning Score (NEWS) aimed to predict outcomes in the patients in hospital er: prospective observation study84

Vlasenko A. V., Koryakin A. G., Rodionov E. P., Evdokimov E. A.

Respiratory exercise machines within complex management of acute respiratory failure of various genesis 85

Kleuzovich A. A., Kazenkov V. V., Kudryavtsev A. N., Plotnikov G. P., Korneev A. V., Ponomarev A. A., Chizhov A. G., Alekseev A. A.

Specific vasopressor therapy in case of septic shock in the patients with severe thermal injury86

Lakotko R. S., Averyanov D. A., Schegolev A. V., Kuznetsov M. V., Dubinin A. A., Baranenko Yu. M.

The effect of ventilation factors on the pressure in bulb of jugular vein during craniotomy in the sitting position87

<i>Lukyanov S. A., Shapovalov K. G., Malyarchikov A. V., Kozlova E. S., Mamkina E. A., Konnov D. Yu.</i>	
Specific parameters of respiratory support in severe forms of influenza A/H1N1/09 in 2019	88
<i>Panafidina V. A., Shlyk I. V.</i>	
Targeted hemodynamic support for laparoscopic interventions in patients with colorectal cancer	90
<i>Sorokin I. D., Afanasiev A. A., Malinina D. A.</i>	
Neutrophil-lymphocytal ratio in the patients with multiple organs dysfunction	91
<i>Ushakova N. D., Rozenko D. A., Frantsiyants E. M., Dimitriadi S. N., Velichko A. V.</i>	
Kidney function disorder during kidney resection and heat ischemia in patients with localized cancer	92



КОРРЕКЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

П. П. ПЕРОВСКИЙ¹, Д. Н. ПОНОМАРЕВ¹, Е. В. ФОМИНСКИЙ¹, С. М. ИСМОИЛОВ¹, Н. А. ТАРКУНОВ¹, В. А. ШМЫРЕВ¹, Г. Б. МОРОЗ¹,
В. Н. ЛОМИВОРОТОВ¹, В. В. ЛИХВАНЦЕВ², В. В. ЛОМИВОРОТОВ¹

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

²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, РФ

Нарушение баланса между доставкой и потреблением кислорода в головном мозге может привести к неблагоприятным послеоперационным исходам в кардиохирургической практике. Авторы оценили влияние протокола по устранению эпизодов снижения церебральной оксигенации на течение послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов с высоким риском развития осложнений.

Методы. Пациенты, которым выполняли операции коронарного шунтирования и/или коррекции клапанного аппарата сердца в условиях искусственного кровообращения, рандомизированы на две группы: интервенционную ($n = 60$), где для коррекции эпизодов десатурации использовали специальный протокол, и контрольную группу ($n = 60$), где осуществляли только ослепленный мониторинг церебральной оксиметрии. Выполнена оценка развития эпизодов десатурации во время операции и возникновения осложнений (инфаркт миокарда, повреждение головного мозга 1-го и 2-го типов, инфекционные осложнения, продленная искусственная вентиляция легких, аритмия, реторакотомия, острое почечное повреждение) в течение 30 дней после операции в обеих группах.

Результаты. Продолжительность и выраженность десатурации достоверно не различались между группами. Композитный исход возник у 41 (68,3%) пациента в интервенционной группе и у 38 (63,3%) – в контрольной ($p = 0,70$), также не обнаружено достоверных различий в частоте развития отдельных компонентов композитного исхода. Выявлено, что десатурация значительно влияет на развитие делирия (отношение шансов 1,03, 95%-ный доверительный интервал 1,01–1,05, $p = 0,03$ для снижения на каждые 5 мин.% площади под кривой сатурации менее абсолютного значения 60%).

Заключение. Протокол коррекции церебральной оксиметрии не оказывал влияния на предотвращение развития осложнений у кардиохирургических пациентов высокого риска. Однако снижение церебральной оксиметрии оказалось прогностически значимым в развитии послеоперационного делирия, что указывает на необходимость поиска подходов к устранению нарушения кислородного баланса во время операции.

Ключевые слова: церебральная оксиметрия, кардиохирургия высокого риска, делирий, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Перовский П. П., Пономарев Д. Н., Фоминский Е. В., Исмоилов С. М., Таркунов Н. А., Шмырев В. А., Мороз Г. Б., Ломиворотов В. Н., Лихванцев В. В., Ломиворотов В. В. Коррекция церебральной оксигенации с целью снижения развития послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов высокого риска // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 7-17. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-7-17

MANAGEMENT OF CEREBRAL OXYGENATION IN ORDER TO REDUCE THE DEVELOPMENT OF POST-OPERATIVE COMPLICATIONS IN HIGH-RISK PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY

P. P. PEROVSKIY¹, D. N. PONOMAREV¹, E. V. FOMINSKIY¹, S. M. ISMOILOV¹, N. A. TARKUNOV¹, V. A. SHMYREV¹, G. B. MOROZ¹,
V. N. LOMIVOROTOV¹, V. V. LIKHVANTSEV², V. V. LOMIVOROTOV¹

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

²Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

The imbalance between oxygen delivery and consumption in the brain can lead to unfavorable post-operative outcomes of cardiac surgery. The authors evaluated the effect of the protocol on management of cerebral oxygenation episodes during the post-operative period in the patients undergoing cardiac surgery and facing a high risk of complications.

Subjects: Patients who underwent coronary bypass surgery and/or cardiac valve surgery with cardiopulmonary bypass, were randomly divided into two groups: the interventional group ($n = 60$), where a special protocol was used to manage desaturation episodes, and the control group ($n = 60$) where only blinded monitoring of cerebral oximetry was used. Within 30 days after surgery, the development of desaturation episodes during surgery was assessed as well as the occurrence of complications (myocardial infarction, brain damage of the 1st and 2nd types, infectious complications, prolonged artificial ventilation of the lungs, arrhythmia, repeated thoracotomy, acute renal damage) in both groups.

Results. The duration and intensity of desaturation did not significantly differ between the groups. The composite outcome was observed in 41 (68.3%) patients in the intervention group and in 38 (63.3%) of them in the control group ($p = 0.70$), and no significant difference was found in the frequency of individual components of the composite outcome. It was found out that desaturation significantly affected the development of delirium (odds ratio 1.03, 95% confidence interval 1.01–1.05, $p = 0.03$, to reduce % of the area under saturation curve for the less than 60% of the absolute value per every 5 minutes).

Conclusion. The cerebral oximetry correction protocol provided no effect on prevention of complications in high-risk patients undergoing cardiac surgery. However, the reduction of cerebral oximetry turned out to be significant to predict the development of post-operative delirium, and it noted the need to search for ways to manage oxygen imbalance during surgery.

Key words: cerebral oximetry, high-risk heart surgery, delirium, post-operative complications

For citations: Perovskiy P.P., Ponomarev D.N., Fominskiy E.V., Ismoilov S.M., Tarkunov N.A., Shmyrev V.A., Moroz G.B., Lomivorotov V.N., Likhvantsev V.V., Lomivorotov V.V. Management of cerebral oxygenation in order to reduce the development of post-operative complications in high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 7-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-7-17

Спектроскопия в ближнем к инфракрасному спектре (оксиметрия) широко используется в течение длительного времени для мониторинга баланса между доставкой и потреблением кислорода головным мозгом. Данный вид мониторинга имеет ряд преимуществ: неинвазивность технологии и отсутствие необходимости в пульсирующем кровотоке, что способствует его широкому применению в разных областях медицины. Однако эффективность использования данного вида мониторинга имеет низкий уровень доказательности [8, 16]. Показано, что у кардиохирургических пациентов со значительным снижением интраоперационных показателей церебральной оксиметрии (ЦО) повышается риск возникновения когнитивной дисфункции [11, 30], делирия [29], осложнений со стороны других органов [23], а также увеличения длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и госпитализации [23, 30]. Это определяет необходимость использования стратегии, направленной на устранение эпизодов десатурации во время кардиохирургических вмешательств. Увеличивая оксигенацию как головного мозга, так и других органов, данная стратегия может уменьшать частоту послеоперационных осложнений [1, 2, 22]. Результаты исследований, изучающих влияние протокола устранения эпизодов церебральной десатурации на послеоперационное течение в кардиохирургии с использованием искусственного кровообращения (ИК), противоречивы [23, 30].

Цель: проверка гипотезы о том, что использование алгоритма коррекции церебральной оксигенации приведет к снижению количества послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов высокого риска, оперируемых в условиях ИК. Ранее проводимые клинические исследования не изучали протокол у пациентов данной категории.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое, проспективное, рандомизированное, простое слепое клиническое исследование в НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина в период с мая 2014 г. по июнь 2016 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, зарегистрировано в базе клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT02155868) и выполнено согласно стандартам надлежащей клинической практики. Все пациенты подписали информированное согласие перед участием в исследовании. В исследование включено 120 пациентов, основная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В исследование включены пациенты высокого риска, которым показано оперативное вмешательство на сердце в условиях ИК. Степень высокого риска определялась одним из следующих критериев: возраст 75 лет или более; фракция выброса

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов
Table 1. Pre-operative characteristics of patients

Показатель	ИГ, n = 60	КГ, n = 60	p
Пол (мужской/женский)	34/26	30 / 30	0,58
Возраст, лет	68 ± 10	67 ± 9	0,68
Возраст ≥ 75 лет	25 (41,6%)	21 (35,0%)	0,57
ИМТ, кг/м ²	27,0 ± 3,9	28,8 ± 4,7	0,02
Площадь тела, м ²	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,98
NYHA класс			
1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
2	16 (26,2%)	8 (13,3%)	0,11
3	41 (67,2%)	47 (78,3%)	0,22
4	4 (6,6%)	5 (8,3%)	0,74
ФВЛЖ, %	51 ± 15	50 ± 16	0,65
ФВЛЖ ≤ 35%	17 (28,3%)	18 (30,0%)	> 0,99
Фибрилляция предсердий	19 (31,6%)	13 (21,6%)	0,30
Стеноз сонных артерий	11 (18,3%)	13 (21,6%)	0,82
Атеросклероз артерий НК	8 (13,3%)	4 (6,6%)	0,36
Инсульт или ТИА в анамнезе	9 (15,0%)	6 (10,0%)	0,58
ХОБЛ	3 (5,0%)	3 (5,0%)	> 0,99
СД	16 (26,2%)	17 (28,3%)	> 0,99
EuroSCORE II	3,8 (2,4; 5,4)	3,8 (2,4; 5,4)	0,61
EuroSCORE II > 10	5 (8,3%)	4 (6,6%)	> 0,99

Примечание: ИГ – интервенционная группа, КГ – контрольная группа, ИМТ – индекс массы тела, NYHA – Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НК – нижние конечности, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, EuroSCORE II – модель стратификации риска кардиохирургических пациентов

левого желудочка менее 35% по данным эхокардиографии; решение о предоперационной установке внутриаортального баллонного контрапульсатора; комбинированное вмешательство на клапане сердца с коронарным шунтированием или многоклапанная хирургия у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью либо почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин). Критерием исключения из исследования являлся отказ пациента от участия на любом этапе исследования.

Пациенты рандомизированы в интервенционную группу (ИГ) или контрольную группу (КГ). Всем пациентам во время операции крепились датчики церебрального оксиметра FORE-SIGHT (Casmel, США) на кожу лба. При одно- или двустороннем снижении показателей церебральной оксигенации (SctO₂) менее 60% в течение более 15 с в ИГ применяли протокол коррекции церебральной десатурации, описанный ниже. В КГ показания оксиметра не были доступны персоналу операционной.

У всех пациентов использовали единый протокол анестезии и периоперационного обеспечения [3].

Данные монитора ЦО записывались на USB-носитель, в последующем их анализировали в обеих группах. Вычислены количество и длительность эпизодов десатурации, а также площадь под кривой десатурации менее 60% (ППКД_{SctO₂<60%}). Если показатели ППКД_{SctO₂<60%} слева и справа были различны, то учитывали большее значение в качестве релевантного.

Протокол коррекции церебральной десатурации включал устранение механической обструкции мозговому кровотоку (изменение положения головы или канюль ИК), увеличение доставки кислорода к головному мозгу (устранение гипоксии, нормализация среднего артериального давления, центрального венозного давления, сердечного индекса или скорости перфузии, коррекция анемии), а также потребление кислорода головным мозгом (углубление анестезии). Алгоритм представлен на рис. 1.

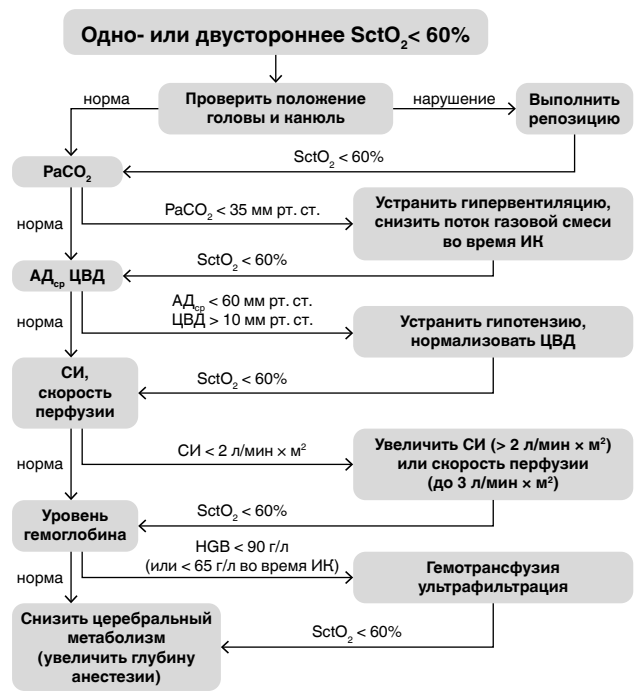


Рис. 1. Алгоритм коррекции церебральной десатурации.

SctO₂ – показатель церебральной оксиметрии, *АД_{ср}* – среднее артериальное давление, *ЦВД* – центральное венозное давление, *СИ* – сердечный индекс

Fig. 1. The protocol for cerebral desaturation management
SctO₂ – the indicator of cerebral oximetry, *AP_{med}* – median arterial pressure, *CVP* – central venous pressure, *CI* – cardiac index

Первичной точкой исследования являлся ком-
позитный исход, включающий следующие ос-
ложнения: инфаркт миокарда, острое нарушение
мозгового кровообращения (ОНМК), делирий,
послеоперационные когнитивные нарушения, ра-
невая инфекция, медиастинит, продленная искус-
ственная вентиляция легких (более 24 ч), арит-

мия, реторакотомия, диализ-зависимая почечная
недостаточность, острое почечное повреждение.
Инфаркт миокарда диагностировали на основа-
нии ЭКГ, увеличения концентрации кардиоспе-
цифических ферментов (тропонин I, МВ-фракция
креатенинфосфокиназы), изменения сократимости
по эхокардиоскопии. ОНМК определяли как появ-
ление вновь возникшей очаговой неврологической
симптоматики и дополнительно верифицировали
по данным компьютерной/магнитно-резонансной
томографии. Оценку делирия проводили по ре-
комендациям DSM-IV (Diagnostic and Statistical
Manual of mental disorders IV) с использованием
алгоритма CAM-ICU (Confusion Assessment Method
for the Intensive Care Unit). Когнитивные наруше-
ния определяли по изменению статуса по шкале
MMSE (Mini-Mental State Examination). Раневую
инфекцию и медиастинит диагностировали при вы-
явлении патологической бактериальной инвазии в
области хирургического вмешательства. Аритмия
определялась как вновь возникшая фибрилляция
предсердий или желудочковая тахикардия, выяв-
ляемые на ЭКГ. Реторакотомия определена как опе-
рация, проводимая для устранения выраженного
послеоперационного кровотечения. Острое почеч-
ное повреждение и необходимость в проведении
диализа верифицировались согласно практическо-
му руководству KDIGO (Kidney Disease: Improving
Global Outcomes).

Также проведена оценка 30-дневной смертности,
длительности пребывания в отделении интенсив-
ной терапии и госпитализации.

Статистический анализ. Частота осложнений у
пациентов с низкой фракцией выброса, перенесших
коронарное шунтирование в условиях ИК, состав-
ляет 70% [19]. Снижение количества осложнений
на 25% при использовании алгоритма коррекции це-
ребральной десатурации приняли как клинически
значимое. Соответственно, необходимо 60 пациен-
тов в каждой группе исследования, чтобы показать
снижение комбинированного исхода на 25% с ошибкой
первого рода 0,05 и мощностью 80%. Непрерывные
переменные представлены как среднее ± стандарт-
ное отклонение или как среднее (межквартильный
диапазон). Категориальные переменные выражены
как частоты (в процентах). Для одновариантной
и многовариантной модели предсказания возник-
новения делирия использована бинарная логисти-
ческая регрессия, результаты представлены в виде
отношения шансов (ОШ) с соответствующими
95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Для
сравнения двух непрерывных переменных приме-
нены непарный t-тест или тест Манна – Уитни. При
сравнении двух категориальных переменных ис-
пользован точный критерий Фишера. Для анализа
повторяющихся измерений использованы модели
линейной регрессии смешанного эффекта с группо-
вым распределением и временем как фиксирован-
ного эффекта и субъекта как случайного эффекта
(для учета корреляции внутри субъекта). После-

дующие (posthoc) межгрупповые сравнения проведены с помощью критерия Тьюка с корректировкой на множественность. Все анализы выполнены с использованием статистического программного обеспечения R (R CoreTeam (2015), R Foundation for Statistics Computing, Vienna, Austria).

Результаты

Из 1 120 пациентов, прошедших скрининг на предмет наличия критериев включения/отсутствия критериев исключения, 120 пациентов рандомизированы в ИГ ($n = 60$) и КГ ($n = 60$) (рис. 2). За весь период исследования ни один из пациентов не отказался от участия в исследовании, не был исключен из исследования или получил лечение, не предусмотренное исследованием. Первичный анализ основывался на принципе «намерение лечить». Как показано в табл. 1, пациенты между группами не различались по основным клиническим характеристикам, за исключением индекса массы тела.



Рис. 2. Скрининг и рандомизация пациентов

Fig. 2. Screening and randomization of patients

Периоперационные показатели представлены в табл. 2. Пациентам выполняли операции коронарного шунтирования, коррекции патологии клапанного аппарата, хирургическое лечение фибрилляции предсердий, реконструкцию левого желудочка. Различий в частоте выполнения хирургических вмешательств между группами не обнаружено. Продолжительность ИК и окклюзии аорты не различалась между группами. Композитный исход наблюдали у 41 (68,3%) пациента ИГ и 38 (63,3%) – КГ ($p = 0,70$). В обеих группах наиболее частыми осложнениями были острое почечное повреждение, аритмия и делирий (табл. 2). Летальный исход произошел у 1 (1,7%) и 3 (5,0%) пациентов в ИГ и КГ соответственно ($p = 0,61$). Также не выявлено влияния исходно низких показателей ЦО на

Таблица 2. Периоперационные показатели

Table 2. Peri-operative rates

Показатель	ИГ, $n = 60$	КГ, $n = 60$	p
Тип операции			
Изолированное КШ	21 (35,0%)	24 (40,0%)	0,70
Изолированная клапанная коррекция	7 (11,6%)	5 (8,3%)	0,76
КШ + клапанная коррекция	14 (23,3%)	12 (20,0%)	0,82
Другие вмешательства	22 (36,6%)	21 (35,0%)	> 0,99
ИК, мин	95,9 ± 43,0	86,7 ± 36,5	0,21
Окклюзия аорты, мин	65,4 ± 35,3	57,5 ± 29,4	0,18
Композитный исход	41 (68,3%)	38 (63,3%)	0,70
Частота возникновения компонентов композитного исхода	68	71	0,82
Случаев на одного пациента	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,88
Острое почечное повреждение	25 (41,7%)	22 (36,7%)	0,70
Стадия 0	35 (58,3%)	38 (63,3%)	0,65
Стадия 1	16 (26,7%)	15 (25,0%)	> 0,99
Стадия 2	7 (11,7%)	3 (5,0%)	0,32
Стадия 3	2 (3,3%)	4 (6,7%)	0,67
Аритмия	15 (25,0%)	19 (31,7%)	0,54
Делирий	15 (25,0%)	16 (26,7%)	> 0,99
Когнитивная дисфункция	3 (5,0%)	5 (8,3%)	0,49
ИВЛ > 24 ч	3 (5,0%)	3 (5,0%)	> 0,99
Хирургический гемостаз	5 (8,3%)	1 (1,7%)	0,20
Инфаркт миокарда	1 (1,7%)	4 (6,7%)	0,36
Инсульт	1 (1,7%)	0 (0,0%)	> 0,99
Раневая инфекция	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Медиастинит	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
Почечная заместительная терапия	2 (3,3%)	2 (3,3%)	> 0,99
Летальный исход	1 (1,7%)	3 (5,0%)	0,61
Продолжительность ИВЛ, ч	8,5 (6,0; 13,5)	8,0 (6,0; 12,0)	0,67
Пребывание в ОРИТ, дни	2,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,18
Длительность госпитализации, дни	15,0 (13,0; 21,0)	15,0 (12,0; 17,0)	0,05

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

частоту развития осложнений в послеоперационном периоде ($\text{SctO}_2 < 60\%$ встречалось у 3 пациентов КГ, 6 пациентов ИГ, $p = 0,26$). Все смертельные исходы обусловлены развитием острого инфаркта миокарда и произошли в период госпитализации. В обеих группах медиана пребывания в палате интенсивной терапии и медиана госпитализации составили 2 и 15 дней соответственно. Однако длительность послеоперационной госпитализации в КГ была несколько ниже ($p = 0,05$).

Показатели SctO_2 и связанные с ними характеристики представлены в табл. 3. Исходные показатели оксиметрии, частота эпизодов десатурации, а также площади под кривой десатурации сопоставимы

Таблица 3. Показатели оксиметрии
Table 3. Oxymetry rates

Показатель	ИГ, n = 60	КГ, n = 60	p
SctO ₂ исходно, %			
Слева	67 ± 6	68 ± 6	0,46
Справа	68 ± 5	69 ± 5	0,69
Наличие эпизодов десатурации (SctO ₂ < 60%), пациентов	52 (86,7%)	50 (83,3%)	0,61
Число эпизодов			
1	20 (33,3%)	17 (28,3%)	0,31
2 ²	12 (20,0%)	10 (16,7%)	0,46
3 ^{2,3}	13 (21,7%)	7 (11,7%)	0,07
4 ⁴	4 (6,7%)	6 (10%)	> 0,99
5 ^{2,4}	3 (5,0%)	2 (3,3%)	> 0,99
7	0 (0,0%)	2 (3,3%)	0,49
8	0 (0,0%)	2 (3,3%)	0,49
9	0 (0,0%)	2 (3,3%)	0,49
10	0 (0,0%)	1 (1,7%)	> 0,99
12	0 (0,0%)	1 (1,7%)	> 0,99
ППКД SctO ₂ < 60%, мин %			
Слева	54 ± 83	66 ± 127	0,58
Медиана (IQR)	8 (1, 68)	11 (0, 75)	0,99
Справа	37 ± 73	44 ± 91	0,68
Медиана (IQR)	4 (0, 36)	2 (0, 26)	0,73

Примечание: SctO₂ – показатель церебральной оксиметрии, ППКД – площадь под кривой десатурации;
² второй эпизод не был устранен у одного пациента;
³ третий эпизод не был устранен у одного пациента;
⁴ четвертый эпизод не был устранен у одного пациента

в обеих группах. Во время операции по меньшей мере один эпизод десатурации регистрировался у 52 (86,7%) пациентов ИГ и 50 (83,3%) – КГ, $p = 0,61$. В ИГ было 5 пациентов, которым не удалось устранить один из эпизодов десатурации (в одном случае – два эпизода), следуя протоколу коррекции ЦО. Пять из этих эпизодов произошли во время ИК и разрешились только после восстановления сердечной деятельности. Один эпизод не был разрешен до основного этапа, несмотря на нормализацию всех параметров, указанных в протоколе коррекции ЦО.

Всего зарегистрировано 113 эпизодов десатурации в ИГ. Для коррекции, следуя протоколу коррекции ЦО, могли применяться от одного до нескольких мероприятий для достижения значений ЦО $\geq 60\%$. Для устранения десатурации наиболее часто прибегали к коррекции гипотонии, увеличению PaCO₂, оптимизации скорости потока во время ИК и углублению анестезии (табл. 4).

Статистически значимые различия в интраоперационной гемодинамике между группами не обнаружены (рис. 3 и 4).

Результаты одновариантного и многовариантного анализа возникновения делирия представлены в табл. 5. В качестве кандидатов-предикторов развития делирия в послеоперационном периоде включены в многопараметрическую модель следующие факторы: ППКД_{SctO₂<60%}, оценка по шкале EuroSCORE II, возраст, класс сердечной недостаточности 4 по NYHA и увеличение сатурации во время индукции от исходных значений. Снижение

Таблица 4. Частота выполнения мероприятий для устранения десатурации (113 эпизодов)
Table 4. The frequency of measures aimed to manage desaturation (113 cases)

Мероприятия	Частота выполнения	Из них неэффективны
Устранение гипотонии	85 (75,2%)	6
Коррекция PaCO ₂	32 (28,3%)	3
Увеличение скорости потока ИК	21 (18,6%)	5
Углубление анестезии (болюс пропофола)	20 (17,7%)	5
Нормализация СИ	15 (13,3%)	0
Коррекция позиции аортальной канюли	7 (6,2%)	1
Репозиция головы в срединное положение	4 (3,5%)	1
Устранение анемии	6 (5,3%)	1
Коррекция ЦВД во время ИК	2 (1,8%)	0

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; СИ – сердечный индекс; ЦВД – центральное венозное давление

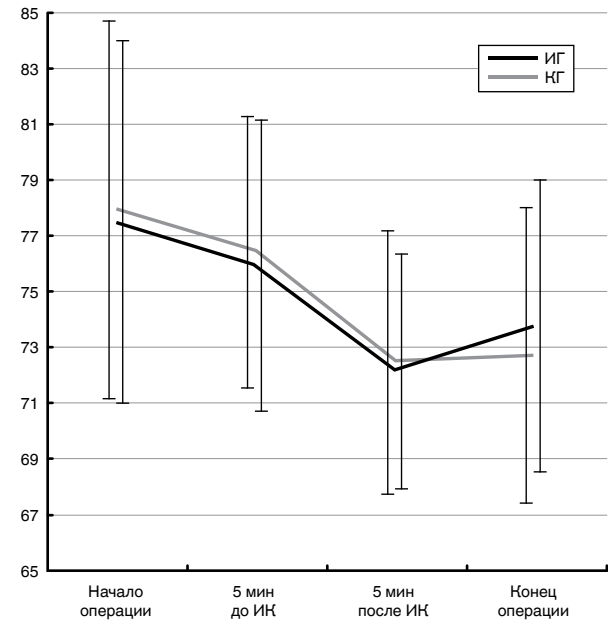


Рис. 3. Динамика среднего артериального давления. ИГ – интервенционная группа, КГ – контрольная группа
Fig. 3. Changes in the median arterial pressure. IG – intervention group, CG – control group

интраоперационных уровней SctO₂ в значительной степени влияет на последующее развитие делирия ОШ: 1,03 (95%-ный ДИ 1,01–1,05), $p = 0,03$, увеличение ППКД_{SctO₂<60%} на каждые 5 мин·%. Повышение на 1 балл по шкале EuroSCORE II увеличивает риск развития делирия на 16%. Медиана увеличения SctO₂ составила 9 процентных пунктов (6, 11) у пациентов без делирия и 7 процентных пунктов (6, 10) у пациентов с развившимся послеоперационным делирием ($p < 0,001$).

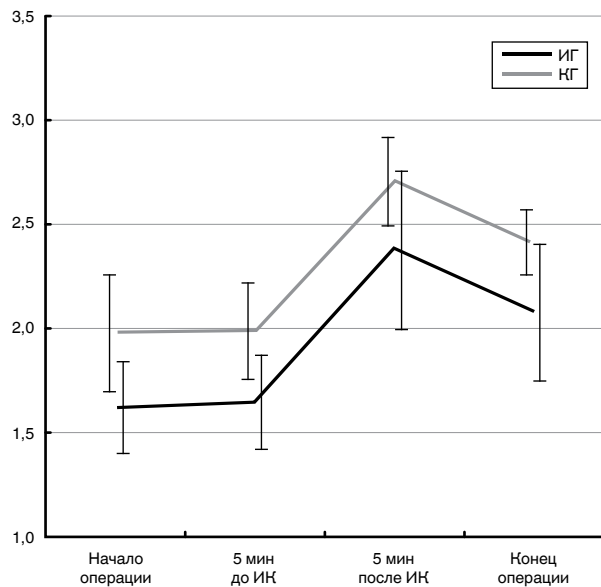


Рис. 4. Динамика сердечного индекса. ИГ – интервенционная группа, КГ – контрольная группа
Fig. 4. Changes in cardiac index. IG – intervention group, CG – control group

Обсуждение

В настоящем исследовании не выявлено значимого влияния применения алгоритма коррекции церебральной десатурации на частоту развития осложнений после кардиохирургических вмешательств у пациентов высокого риска. Хотя церебральная десатурация успешно устранена у 47 из 52 пациентов (90,4%) в ИГ, глубина и продолжительность десатурации достоверно не различались между группами.

Мозг, наиболее чувствительный к гипоксии орган, может быть рассмотрен в качестве индикатора нарушений системной циркуляции [22]. Ранее было показано, что существует тесная взаимосвязь между низкими предоперационными показателями SctO₂ с низкой сократительной способностью миокарда, нарушением функции почек, развитием тяжелых осложнений в послеоперационном периоде, а также летальностью [15]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что глубина и продолжительность церебральной десатурации связаны с развитием послеоперационной нейрокогнитивной дисфункции и увеличением длительности госпита-

Таблица 5. Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ развития послеоперационного делирия. Данные представлены в виде отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала

Table 5. The univariable and multivariate logistic regression analysis of the post-operative delirium development. The data are presented as odds ratio and 95% confidence interval

Показатели	Однофакторный	p	Многофакторный	p
ППКД SctO ₂ < 60% (на 5 мин · %)	1,03 (1,01; 1,05)	0,01	1,03 (1,01; 1,05)	0,03
EuroSCORE II (на 1 балл)	1,14 (1,02; 1,28)	0,02	1,16 (1,01; 1,36)	0,03
Увеличение SctO ₂ слева во время индукции	1,01 (0,91; 1,11)	0,88	0,93 (0,82; 1,04)	0,22
Общее количество эпизодов десатурации (на 1 эпизод)	1,21 (1,01; 1,47)	0,04	–	–
Как минимум 1 эпизод десатурации	1,37 (0,45; 5,12)	0,60	–	–
Группы (ИГ против КГ)	0,92 (0,40; 2,08)	0,83	–	–
Пол (мужской против женский)	0,91 (0,40; 2,08)	0,82	–	–
Возраст (на 5 лет)	1,16 (0,93; 1,46)	0,20	–	–
Курение	1,14 (0,50; 2,60)	0,75	–	–
Индекс массы тела (на 1 кг/м ²)	1,00 (0,91; 1,10)	0,97	–	–
Исходная фракция выброса левого желудочка (на 1%)	1,01 (0,98; 1,03)	0,60	–	–
Артериальная гипертензия	1,24 (0,28; 8,63)	0,79	–	–
НУНА класс 3 (по сравнению с классом 2)	0,83 (0,30; 2,56)	0,73	–	–
НУНА класс 4 (по сравнению с классом 2)	3,54 (0,72; 19,11)	0,12	–	–
Аритмия в анамнезе (ФП или ЖТ)	0,94 (0,37; 2,26)	0,89	–	–
Стеноз сонных артерий	1,59 (0,58; 4,11)	0,35	–	–
Инсульт в анамнезе	0,40 (0,06; 1,58)	0,25	–	–
Сахарный диабет	1,11 (0,43; 2,69)	0,82	–	–
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,56 (0,03; 3,66)	0,60	–	–
Хроническая болезнь почек	1,15 (0,46; 2,75)	0,75	–	–
Время искусственного кровообращения (на 5 мин)	1,03 (0,98; 1,08)	0,28	–	–
Исходная величина SctO ₂ слева (на 5%)	0,86 (0,60; 1,24)	0,41	–	–

Примечание: ППКД – площадь под кривой десатурации, SctO₂ – показатель церебральной оксиметрии, EuroSCORE II – модель стратификация риска кардиохирургических пациентов, ИГ – интервенционная группа, КГ – контрольная группа, НУНА – Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью, ФП – фибрилляция предсердий, ЖТ – желудочковая тахикардия

лизации [11, 13, 21, 26, 35]. Основываясь на этих выводах, высказано предположение, что определенные вмешательства, направленные на коррекцию ЦО, улучшат доставку кислорода к другим органам. Тем не менее данные об эффективности использования протокола коррекции церебральной десатурации на клинические исходы являются спорными.

В проспективном исследовании J. M. Murkin et al. рандомизировано 200 пациентов, которым выполнена реваскуляризация миокарда в условиях ИК. В этой работе показано снижение продолжительности церебральной десатурации, пребывания в отделении интенсивной терапии, а также частоты тяжелых осложнений в послеоперационном периоде в группе, где использовался разработанный протокол интраоперационного обеспечения, по сравнению с КГ [23].

Напротив, J. P. Slater в рандомизированном исследовании не смог показать каких-либо различий в клинических исходах между ИГ и КГ. Десатурацию наблюдали у 30% в КГ и у 26% в ИГ. Это может быть связано с тем, что в исследование включались только пациенты без осложнений, перенесшие коронарное шунтирование с кратковременной продолжительностью ИК и пережатия аорты [30].

В одном из рандомизированных исследований с участием 190 пациентов показано, что в группе с использованием протокола коррекции церебральной оксигенации у пациентов в течение одной недели после операции значительно реже встречаются когнитивные расстройства ($p = 0,002$) [10]. Тем не менее данное исследование имело существенное ограничение, а именно: отсутствие мониторинга церебральной оксигенации в КГ, что не позволило оценить различия в степени и продолжительности десатурации между группами. Кроме того, анализ развития других клинических исходов не проводился. В этой же работе отмечено, что в КГ число возрастных пациентов (≥ 65 лет) было значительно выше. Это могло существенно повлиять на результаты исследования, поскольку возраст рассматривается как один из основных предикторов развития нейрокогнитивной дисфункции в кардиохирургии [33].

Уменьшение $SctO_2$ может быть следствием снижения перфузионного давления, гипоксии, анемии, а также состояний, которые увеличивают потребность тканей в кислороде. Низкая эффективность алгоритма коррекции церебральной десатурации в нашем исследовании может быть связана с тем, что мониторинг вышеописанных показателей использовали в обеих группах. В то время как в ИГ оптимизация преднагрузки/постнагрузки и сердечного индекса выполнялась по мере того, как происходили эпизоды десатурации, в КГ среднее артериальное давление и сердечный индекс поддерживались в пределах нормального диапазона в течение всей операции. Кроме того, недостаток технологии ЦО заключается в том, что тканевая оксигенация измеряется только в лобных долях головного мозга, кровоснабжаемыми передними и

средними мозговыми артериями, поэтому сложно сделать вывод о том, что ЦО может служить показателем изменения кислородного баланса других отделов головного мозга.

Неврологические осложнения у кардиохирургических пациентов остаются основными факторами, которые вовлекают большое количество больничных ресурсов, и связаны с повышенной инвалидизацией и смертностью [24]. Механизмы повреждения центральной нервной системы у этих пациентов многофакторны и сложны для изучения. Интраоперационные факторы (атеросклероз аорты, гипоперфузия, системный воспалительный ответ, нарушения ауторегуляции головного мозга) в сочетании с генетическими факторами риска и историей неврологических событий могут быть связаны с повреждением головного мозга [5, 14, 18, 20, 24]. Нестабильность гемодинамики и гипотензия играют ключевую роль в развитии неврологических осложнений в кардиохирургической практике [4].

Делирий встречается у 11–52% пациентов, перенесших оперативное вмешательство в условиях ИК [7]. В нашем исследовании делирий диагностирован у 25% пациентов в послеоперационном периоде.

Хотя многочисленные исследования показали более высокий уровень развития инсульта [25, 26] и нейрокогнитивной дисфункции [11, 30, 35] у пациентов с продолжительными интраоперационными эпизодами десатурации, лишь немногие из них показали взаимосвязь между интраоперационными показателями $SctO_2$ и развитием делирия в послеоперационном периоде [29]. Интересным результатом нашего исследования явилось то, что площадь под кривой десатурации была достоверным предиктором делирия. Более того, те пациенты, у которых развился делирий, не показали значительного увеличения $SctO_2$ от исходного уровня в ответ на ингаляцию кислорода во время индукции анестезии, что указывает на низкий компенсационный резерв сердечно-сосудистой системы этих пациентов.

Показано, что увеличение среднего артериального давления и/или скорости потока ИК является наиболее эффективным методом улучшения оксигенации головного мозга [23]. Тем не менее попытки улучшить показатели $SctO_2$ путем увеличения мозгового кровотока могут привести к неврологическим осложнениям. D. Hori et al. показали, что увеличение среднего давления выше верхнего предела ауторегуляции головного мозга во время ИК может быть связано с послеоперационным делирием [17]. Кроме того, увеличение $PaCO_2$, направленное на увеличение мозгового кровотока, может привести к избыточной перфузии и потенциально увеличивать вероятность эмболии [27]. Вазопресоры (фенилэфрин), которые широко используют во время ИК для увеличения среднего артериального давления, могут уменьшить оксигенацию головного мозга путем вазоконстрикции мозговых

сосудов и уменьшения сердечного выброса [28]. Также использование сосудосуживающих препаратов приводит к снижению микроциркуляции в поверхностных тканях головы [31]. В связи с алгоритмом, используемым тканевыми оксиметрами, в результате которого поглощение света поверхностными тканями вычитается из поглощения света глубже лежащими тканями [36], вазоконстрикция кровеносных сосудов кожи головы может уменьшать показания ScT_{O_2} независимо от увеличения мозгового кровотока.

Тем не менее в пилотном многоцентровом исследовании с участием 2 035 пациентов показано, что у 50–75% пациентов встречается как минимум один эпизод снижения ScT_{O_2} во время операций на сердце с применением ИК [32]. Почти 10% случаев десатурации не были идентифицированы персоналом, что указывает на возможность использования данного вида мониторинга для предупреждения таких событий.

Ограничения

Работа не лишена некоторых ограничений, которые могли повлиять на результаты исследования, в частности – отсутствие эпияортального ультразвукового сканирования на наличие атеросклеротических бляшек в местах канюляции и наложения зажима и небольшая выборка. Это могло повлиять на частоту неврологических осложнений в обеих группах, поскольку показано, что послеоперационный инсульт связан с расположением атеросклеротической бляшки [34].

В нашем исследовании для выявления когнитивной дисфункции применялся опросник MMSE, который имеет низкую чувствительность по выявлению умеренной когнитивной дисфункции у

пациентов с хронической сердечной недостаточностью [6, 9].

Кроме того, наше исследование не было направлено на выявление разницы в частоте неврологических осложнений в послеоперационном периоде. Хотя частота делирия составляла около 25% в настоящем исследовании, частота инсульта была очень низкой и имела место только у одного пациента ИГ. Авторы другой работы предполагают необходимость включения в подобное исследование 3 080 пациентов для выявления достоверных различий в уровне летальности, 4 638 пациентов – в уровне развития ОНМК и 1 610 пациентов – в уровне развития делирия [12].

Заключение

Коррекция ЦО у кардиохирургических пациентов высокого риска не связана с уменьшением длительности и глубины эпизодов снижения церебральной оксигенации и частоты послеоперационных осложнений. Исходно низкие показатели также не влияют на течение послеоперационного периода. В группе с использованием протокола устранения эпизодов церебральной десатурации не происходит значимых изменений показателей центральной гемодинамики по сравнению с группой без использования данного протокола. Тем не менее интраоперационные показатели оксиметрии могут служить предиктором развития делирия в послеоперационном периоде. Необходимо проведение исследований с большей выборкой пациентов для увеличения уровня доказательной базы с целью рутинного применения данного вида мониторинга в кардиохирургической практике.

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. Аксельрод Б. А. Региональная оксигенация в обеспечении безопасности кардиохирургических операций // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 53–58.
2. Левичева Е. Н., Логинова И. Ю., Окунева Г. Н. и др. Клиническая значимость метода церебральной оксиметрии в оценке кислородного обеспечения головного мозга у кардиохирургических больных // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 1. – С. 76–80.
3. Перовский П. П., Фоминский Е. В., Шмырев В. В. и др. Церебральная оксиметрия в кардиохирургии высокого риска: актуальность и протокол клинического исследования // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 78–85.
4. Ahonen J., Salmenpera M. Brain injury after adult cardiac surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2004. – Vol. 48, № 1. – P. 4–19.
5. Ancelin M. L., de Roquefeuil G., Ledesert B. et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 178. – P. 360–366.
6. Athilingam P., King K. B., Burgin S. W. et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental Status Examination compared as cognitive screening tools in heart failure // *Heart Lung.* – 2011. – Vol. 40, № 6. – P. 521–529.

REFERENCES

1. Akselrod B.A. Regional oxygenation in the safety provision of cardiac surgery. *Patologiya Krovoobr. i Kardiokhirur.*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 53–58. (In Russ.)
2. Levicheva E.N., Loginova I.Yu., Okuneva G.N. et al. Clinical value of cerebral oximetry in the assessment of brain oxygenation in the patients undergoing cardiac surgery. *Patologiya Krovoobrasch. i Kardiokhirurgiya*, 2010, no. 1, pp. 76–80. (In Russ.)
3. Perovskiy P.P., Fominskiy E.V., Shmyrev V.V. et al. Cerebral oximetry in the high-risk cardiac surgery: topicality and a clinical trial protocol. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 78–85. (In Russ.)
4. Ahonen J., Salmenpera M. Brain injury after adult cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2004, vol. 48, no. 1, pp. 4–19.
5. Ancelin M.L., de Roquefeuil G., Ledesert B. et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br. J. Psychiatry*, 2001, vol. 178, pp. 360–366.
6. Athilingam P., King K.B., Burgin S.W. et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental Status Examination compared as cognitive screening tools in heart failure. *Heart Lung*, 2011, vol. 40, no. 6, pp. 521–529.

7. Brown C. H. Delirium in the cardiac surgical ICU // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* - 2014. - Vol. 27, № 2. - P. 117-122.
8. Bruder N., Velly L. Near-infrared spectroscopy for monitoring brain oxygenation: to trust or not to trust? // *Minerva Anestesiol.* - 2015. - Vol. 81, № 8. - P. 835-836.
9. Cameron J., Worrall-Carter L., Page K. et al. Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal cognitive assessment versus mini mental state exam // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* - 2013. - Vol. 12, № 3. - P. 252-260.
10. Colak Z., Borojevic M., Bogovic A. et al. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2015. - Vol. 47, № 3. - P. 447-454.
11. de Tournay-Jette E., Dupuis G., Bherer L. et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2011. - Vol. 25, № 1. - P. 95-104.
12. Deschamps A., Hall R., Grocott H. et al. Cerebral oximetry monitoring to maintain normal cerebral oxygen saturation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled feasibility trial // *Anesthesiology*. - 2016. - Vol. 124, № 4. - P. 826-836.
13. Ghosh A., Elwell C., Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress // *Anesth. Analg.* - 2012. - Vol. 115, № 6. - P. 1373-1383.
14. Hartman G. S., Yao F. S., Bruefach M. et al. Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study // *Anesth. Analg.* - 1996. - Vol. 83, № 4. - P. 701-708.
15. Heringlake M., Garbers C., Kabler J. H. et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery // *Anesthesiology*. - 2011. - Vol. 114, № 1. - P. 58-69.
16. Hillis L. D., Smith P. K., Anderson J. L. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. - 2011. - Vol. 124, no. 23. - P. 2610.
17. Hori D., Brown C., Ono M. et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium // *Br. J. Anaesth.* - 2014. - Vol. 113, № 6. - P. 1009-1017.
18. Jones T. J., Deal D. D., Vernon J. C. et al. Does vacuum-assisted venous drainage increase gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass? // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 74, № 6. - P. 2132-2137.
19. Lomivorotov V. V., Boboshko V. A., Efremov S. M. et al. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2012. - Vol. 26, № 4. - P. 596-603.
20. Mathew J. P., Rinder C. S., Howe J. G. et al. Platelet PLA2 polymorphism enhances risk of neurocognitive decline after cardiopulmonary bypass. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group // *Ann. Thorac. Surg.* - 2001. - Vol. 71, № 2. - P. 663-666.
21. Mohandas B. S., Jagadeesh A. M., Vikram S. B. Impact of monitoring cerebral oxygen saturation on the outcome of patients undergoing open heart surgery // *Ann. Card. Anaesth.* - 2013. - Vol. 16, № 2. - P. 102-106.
22. Murkin J. M. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ // *Anesthesiology*. - 2011. - Vol. 114, № 1. - P. 12-13.
23. Murkin J. M., Adams S. J., Novick R. J. et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study // *Anesth. Analg.* - 2007. - Vol. 104, № 1. - P. 51-58.
24. Newman M. F., Mathew J. P., Grocott H. P. et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery // *Lancet*. - 2006. - Vol. 368, № 9536. - P. 694-703.
25. Olsson C., Thelin S. Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: diagnostic performance and relationship to postoperative stroke // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2006. - Vol. 131, № 2. - P. 371-379.
26. Orihashi K., Sueda T., Okada K. et al. Near-infrared spectroscopy for monitoring cerebral ischemia during selective cerebral perfusion // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2004. - Vol. 26, № 5. - P. 907-911.
27. Patel R. L., Turtle M. R., Chambers D. J. et al. Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1996. - Vol. 111, № 6. - P. 1267-1279.
28. Poterman M., Vos J. J., Vereecke H. E. et al. Differential effects of phenylephrine and norepinephrine on peripheral tissue oxygenation during general
7. Brown C.H. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2014, vol. 27, no. 2, pp. 117-122.
8. Bruder N., Velly L. Near-infrared spectroscopy for monitoring brain oxygenation: to trust or not to trust? *Minerva Anestesiol.*, 2015, vol. 81, no. 8, pp. 835-836.
9. Cameron J., Worrall-Carter L., Page K. et al. Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal cognitive assessment versus mini mental state exam. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 252-260.
10. Colak Z., Borojevic M., Bogovic A. et al. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2015, vol. 47, no. 3, pp. 447-454.
11. de Tournay-Jette E., Dupuis G., Bherer L. et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 95-104.
12. Deschamps A., Hall R., Grocott H. et al. Cerebral oximetry monitoring to maintain normal cerebral oxygen saturation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled feasibility trial. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 4, pp. 826-836.
13. Ghosh A., Elwell C., Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth. Analg.*, 2012, vol. 115, no. 6, pp. 1373-1383.
14. Hartman G.S., Yao F.S., Bruefach M. et al. Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study. *Anesth. Analg.*, 1996, vol. 83, no. 4, pp. 701-708.
15. Heringlake M., Garbers C., Kabler J.H. et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, no. 1, pp. 58-69.
16. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 23, pp. 2610.
17. Hori D., Brown C., Ono M. et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br. J. Anaesth.*, 2014, vol. 113, no. 6, pp. 1009-1017.
18. Jones T.J., Deal D.D., Vernon J.C. et al. Does vacuum-assisted venous drainage increase gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass? *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, vol. 74, no. 6, pp. 2132-2137.
19. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efremov S.M. et al. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2012, vol. 26, no. 4, pp. 596-603.
20. Mathew J.P., Rinder C.S., Howe J.G. et al. Platelet PLA2 polymorphism enhances risk of neurocognitive decline after cardiopulmonary bypass. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, vol. 71, no. 2, pp. 663-666.
21. Mohandas B.S., Jagadeesh A.M., Vikram S.B. Impact of monitoring cerebral oxygen saturation on the outcome of patients undergoing open heart surgery. *Ann. Card. Anaesth.*, 2013, vol. 16, no. 2, pp. 102-106.
22. Murkin J.M. Cerebral oximetry: monitoring the brain as the index organ. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, no. 1, pp. 12-13.
23. Murkin J.M., Adams S.J., Novick R.J. et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 104, no. 1, pp. 51-58.
24. Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P. et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*, 2006, vol. 368, no. 9536, pp. 694-703.
25. Olsson C., Thelin S. Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: diagnostic performance and relationship to postoperative stroke. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2006, vol. 131, no. 2, pp. 371-379.
26. Orihashi K., Sueda T., Okada K. et al. Near-infrared spectroscopy for monitoring cerebral ischemia during selective cerebral perfusion. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2004, vol. 26, no. 5, pp. 907-911.
27. Patel R.L., Turtle M.R., Chambers D.J. et al. Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1996, vol. 111, no. 6, pp. 1267-1279.
28. Poterman M., Vos J.J., Vereecke H.E. et al. Differential effects of phenylephrine and norepinephrine on peripheral tissue oxygenation during general

- anaesthesia: a randomised controlled trial // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2015. - Vol. 32, № 8. - P. 571-580.
29. Schoen J., Meyerrose J., Paarmann H. et al. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial // *Crit. Care.* - 2011. - Vol. 15, № 5. - P. R218.
 30. Slater J.P., Guarino T., Stack J. et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 2009. - Vol. 87, № 1. - P. 36-44.
 31. Sorensen H., Secher N.H., Siebenmann C. et al. Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine // *Anesthesiology.* - 2012. - Vol. 117, № 2. - P. 263-270.
 32. Subramanian B., Nyman C., Fritock M. et al. A multicenter pilot study assessing regional cerebral oxygen desaturation frequency during cardiopulmonary bypass and responsiveness to an intervention algorithm // *Anesth. Analg.* - 2016. - Vol. 122, № 6. - P. 1786-1793.
 33. Tuman K.J., McCarthy R.J., Najafi H. et al. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1992. - Vol. 104, № 6. - P. 1510-1517.
 34. van der Linden J., Hadjinikolaou L., Bergman P. et al. Postoperative stroke in cardiac surgery is related to the location and extent of atherosclerotic disease in the ascending aorta // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38, № 1. - P. 131-135.
 35. Yao F.S., Tseng C.C., Ho C.Y. et al. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2004. - Vol. 18, № 5. - P. 552-558.
 36. Zheng F., Sheinberg R., Yee M.S. et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review // *Anesth. Analg.* - 2013. - Vol. 116, № 3. - P. 663-676.
- anaesthesia: a randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015, vol. 32, no. 8, pp. 571-580.
29. Schoen J., Meyerrose J., Paarmann H. et al. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 5, pp. R218.
 30. Slater J.P., Guarino T., Stack J. et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2009, vol. 87, no. 1, pp. 36-44.
 31. Sorensen H., Secher N.H., Siebenmann C. et al. Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine. *Anesthesiology*, 2012, vol. 117, no. 2, pp. 263-270.
 32. Subramanian B., Nyman C., Fritock M. et al. A multicenter pilot study assessing regional cerebral oxygen desaturation frequency during cardiopulmonary bypass and responsiveness to an intervention algorithm. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 122, no. 6, pp. 1786-1793.
 33. Tuman K.J., McCarthy R.J., Najafi H. et al. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, vol. 104, no. 6, pp. 1510-1517.
 34. van der Linden J., Hadjinikolaou L., Bergman P. et al. Postoperative stroke in cardiac surgery is related to the location and extent of atherosclerotic disease in the ascending aorta. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, vol. 38, no. 1, pp. 131-135.
 35. Yao F.S., Tseng C.C., Ho C.Y. et al. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2004, vol. 18, no. 5, pp. 552-558.
 36. Zheng F., Sheinberg R., Yee M.S. et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. *Anesth. Analg.*, 2013, vol. 116, no. 3, pp. 663-676.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ,
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.

Перовский Петр Петрович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: p_perovskij@meshalkin.ru

Пономарев Дмитрий Николаевич

кандидат медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: d_ponomarev@meshalkin.ru

Фоминский Евгений Васильевич

кандидат медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии взрослых.
E-mail: evfominskiy@gmail.com

Исмоилов Самандар Муратович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: s_ismoilov@meshalkin.ru

Таркунов Никита Алексеевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: n_tarkunov@meshalkin.ru

FOR CORRESPONDENCE:

E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology,
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055

Petr P. Perovskiy

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: p_perovskij@meshalkin.ru

Dmitriy N. Ponomarev

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: d_ponomarev@meshalkin.ru

Evgeniy V. Fominskiy

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency
Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department
for Adults.
Email: evfominskiy@gmail.com

Samandar M. Ismoilov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: s_ismoilov@meshalkin.ru

Nikita A. Tarkunov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: n_tarkunov@meshalkin.ru

Шмырев Владимир Анатольевич

кандидат медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: shmyrevv@gmail.com

Мороз Глеб Борисович

кандидат медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: g_moroz@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: vn_lomivorotov@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
заместитель директора по научной работе,
руководитель центра анестезиологии и реаниматологии.
Тел./факс: 8 (383) 347-60-54, 8 (383) 332-24-37.
E-mail: vv_lom@mail.com

Лихванцев Валерий Владимирович

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»,
доктор медицинских наук,
профессор, руководитель отделения
реанимации и интенсивной терапии.
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел.: 8 (495) 681-52-92.
E-mail: lik0704@gmail.com

Vladimir A. Shmyrev

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: shmyrevv@gmail.com

Gleb B. Moroz

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: g_moroz@meshalkin.ru

Vladimir N. Lomivorotov

Doctor of Medical Sciences, Professor.
Email: vn_lomivorotov@meshalkin.ru

Vladimir V. Lomivorotov

Doctor of Medical Sciences, Correspondent Member of RAS,
Deputy Director for Research, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Center.
Phone/Fax: +7 (383) 347-60-54, +7 (383) 332-24-37.
Email: vv_lom@mail.com

Valeriy V. Likhvantsev

Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.F. Vladimirovsky,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.
Phone: +7 (495) 681-52-92.
Email: lik0704@gmail.com



ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, В. В. РЫБЬЯНОВ², К. В. ПШЕНИСНОВ¹, И. В. АЛЕКСАНДРОВИЧ³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²Учебно-лечебный научный медицинский центр Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Выявление факторов риска анестезии у детей с заболеваниями лор-органов, нуждающихся в хирургических вмешательствах, является одной из наиболее важных проблем педиатрической анестезиологии.

Цель исследования: изучить особенности вариабельности ритма сердца у детей с хронической лор-патологией, нуждающихся в оперативном лечении в условиях общей анестезии.

Материал и методы. Обследовано 79 детей в возрасте от 7 до 14 лет. В зависимости от основного заболевания все пациенты разделены на четыре группы. В 1-ю группу включено 15 (21%) детей, у которых была диагностирована только гиперплазия небных миндалин; во 2-ю – 13 (18%) детей с нарушением проходимости носа; в 3-ю – 22 (31%) ребенка, у которых имела место гиперплазия небных миндалин в сочетании с обструкцией носа; 4-ю (контрольную) группу составил 21 ребенок, не имевший гиперплазии небных миндалин и назальной обструкции. Критерием назальной обструкции считали снижение суммарного объемного потока ниже 400 мл/с, прироста потока между 150 и 300 Па (ΔV) ниже 20%, повышение суммарного сопротивления выше $0,5 \text{ Па} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. При исследовании вариабельности ритма сердца проводили оценку стандартных параметров.

Результаты исследования. Установлено, что хронические воспалительные лор-заболевания изменяют вегетативный паттерн в зависимости от локализации патологического процесса: при аденоидных вегетациях имеет место вегетативная дисфункция по парасимпатическому типу, а при гиперплазии небных миндалин – по симпатическому типу.

Заключение. Предоперационная оценка вариабельности ритма сердца у детей с лор-патологией позволяет выявить факторы риска гемодинамических расстройств во время анестезии и предотвратить применение препаратов с нежелательными эффектами на вегетативную нервную систему.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, риск анестезии, дети, лор-заболевания, осложнения анестезии

Для цитирования: Александрович Ю. С., Рыбьянов В. В., Пшениснот К. В., Александрович И. В. Особенности вариабельности ритма сердца у детей с лор-патологией, нуждающихся в хирургическом лечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 18-24. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-18-24

SPECIFIC FEATURES OF HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH ENT PATHOLOGY IN NEED OF SURGICAL TREATMENT

YU. S. ALEKSANDROVICH¹, V. V. RYBIANOV², K. V. PSHENISNOV¹, I. V. ALEKSANDROVICH³

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²Training Medical Research Center of I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Detection of anesthetic risk factors in children with ENT diseases in need of surgery is one of the most important issues in pediatric anesthesiology.

The objective of the study: to investigate specific features of heart rate variability in children with chronic ENT pathology in need surgical treatment with general anesthesia.

Subjects and methods. 79 children in the age from 7 to 14 years old were examined. The patients were divided into three groups depending on the main disease. Group 1 included 15 (21%) children who had only been diagnosed with hyperplasia of the tonsils; Group 2 included 13 (18%) children with impaired nasal patency; Group 3 consisted of 22 (31%) children who had hyperplasia of the tonsils combined with nasal obstruction; and Group 4 consisted of 21 children who had neither hyperplasia of the tonsils nor nasal obstruction. The criterion for nasal obstruction was the following: decrease in the total volume of flow below 400 ml/s, a flow increase between 150 and 300 Pa (ΔV) below 20%, an increase in the total resistance above $0.5 \text{ Pa} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. When assessing heart rate variability, standard parameters were evaluated.

Results. It was found out that chronic inflammatory ENT diseases altered the vegetative pattern depending on the localization of the pathology: in case of adenoid vegetations there was a parasympathetic vegetative dysfunction, and in case of hyperplasia of the tonsils, it was of the sympathetic type.

Conclusion. Pre-operative assessment of heart rate variability in children with ENT pathology allows identifying risk factors of hemodynamic disorders during anesthesia and preventing the use of drugs providing an undesirable effect on the vegetative nervous system.

Key words: heart rate variability, anesthetic risks, children, ENT diseases, anesthetic complications

For citations: Aleksandrovich Yu.S., Rybianov V.V., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich I.V. Specific features of heart rate variability in children with ENT pathology in need of surgical treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 18-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-18-24

Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств у детей с заболеваниями структур

лимфоглоточного кольца Пирогова – Вальдейера (небные, глоточная и другие миндалины), несмотря

на высокую частоту встречаемости и кажущуюся простоту, является одним из наиболее сложных вариантов анестезии в педиатрии, сопряженных с высоким риском развития осложнений [6].

Наиболее частыми из них являются нарушения проходимости дыхательных путей, кровотечения, которые могут возникать как в интра-, так и в послеоперационном периодах, послеоперационная тошнота и рвота, а также интенсивная боль в раннем послеоперационном периоде [17, 20, 34–36].

В интраоперационном периоде наиболее часто встречаются проблемы, связанные с нарушением проходимости дыхательных путей и гемодинамическими расстройствами, обусловленными рефлекторными реакциями и вторичным поражением сердечно-сосудистой системы на фоне длительного персистирования инфекции и хронической гипоксии, обусловленной наличием у большинства детей с лор-патологией обструктивного апноэ сна (ОАС) [10, 16, 19, 33].

По данным ряда исследований, частота ранних послеоперационных кровотечений после выполнения хирургических вмешательств на структурах лимфоглоточного кольца находится в диапазоне 0,2–2,2%, а поздних – 0,1–3% [17, 34–36].

Периоперационные расстройства дыхания и гемодинамики являются основной причиной осложнений и в 30% случаев – остановки кровообращения во время общей анестезии у детей [20].

Наиболее часто периоперационные нарушения дыхания возникают у детей с ОАС, при этом их частота составляет 16–27% против 1% у детей без обструктивных расстройств [10, 21, 22]. Частота гемодинамических нарушений у этих детей может достигать 22% и коррелирует со степенью кислородной десатурации [25, 31]. При изучении послеоперационной смертности и осложнений у детей с синдромом ОАС С. J. Côté (2014) указывает, что 16 детей из 129 могли бы быть спасены при адекватной оценке риска [21].

Ключевыми факторами риска развития осложнений у пациентов данной группы являются хроническая гипоксемия и гиперкапния, которые приводят к повышению сопротивления как дыхательных путей, так и сосудов малого круга кровообращения, что влечет за собой развитие легочной гипертензии и застойной правожелудочковой сердечной недостаточности.

Нельзя не отметить и то, что вероятность развития осложнений наиболее высока у детей с генетическими аномалиями (болезнь Дауна), врожденными пороками сердца, детским церебральным параличом, аномалиями развития черепа, врожденными нарушениями обмена веществ и др. [19].

Несоответствие объема хирургической агрессии частоте осложнений свидетельствует о наличии у пациентов рассматриваемой категории сопутствующей патологии и неучтенных факторов риска, которые и являются триггерными механизмами для развития осложнений [11].

Одним из основных факторов риска развития периоперационных осложнений у пациентов с заболеваниями лор-органов является наличие хронического очага инфекции верхних дыхательных путей, который приводит к развитию вторичных изменений со стороны сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем.

N. Rolf и С. J. Cote продемонстрировали, что у детей с инфекцией верхних дыхательных путей часто отмечаются снижение показателей сатурации гемоглобина кислородом пульсирующей крови и развитие бронхоспазма, что является косвенным признаком хронической гипоксемии и повышенной реактивности дыхательных путей [29].

Одной из возможных причин дыхательных осложнений является дисбаланс симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы (ВНС). Имеется значительное число публикаций, где описывается наличие вегетативной дисфункции у детей с хронической лор-патологией, однако до настоящего времени отсутствуют исследования по изучению вегетативной дисфункции у детей с хронической лор-патологией как фактора риска развития периоперационных осложнений, что и послужило основанием для проведения исследования [3, 7].

Цель исследования: изучить особенности вариабельности ритма сердца (ВРС) у детей с хронической лор-патологией, нуждающихся в оперативном лечении в условиях общей анестезии.

Материал и методы

Обследовано 79 детей, поступивших на оперативное лечение в Учебно-лечебный научный медицинский центр КГМА с декабря 2017 г. по март 2018 г. Критерии включения: возраст от 7 до 14 лет; плановое хирургическое вмешательство; информированное согласие родителей на исследование. Критерии исключения: острые воспалительные заболевания; эмоциональное возбуждение ребенка, не позволяющее провести обследование.

Из исследования исключено 8 детей: 3 ребенка, родители которых отказались от исследования; 2 – отказались от операции и 3 ребенка не дали возможности себя обследовать. В окончательный анализ включен 71 ребенок.

В зависимости от основного заболевания все пациенты разделены на четыре группы. В 1-ю группу включено 15 (21%) детей, у которых диагностирована только гиперплазия небных миндалин; во 2-ю – 13 (18%) детей с нарушением проходимости носа; в 3-ю – 22 (31%) ребенка, у которых имела место гиперплазия небных миндалин в сочетании с обструкцией носа; 4-ю (контрольную) группу составил 21 ребенок, не имевший гиперплазии небных миндалин и назальной обструкции. Общая характеристика детей представлена в табл. 1. По возрасту и полу пациентов группы были однородными. Индекс массы тела у детей 2-й группы был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп ($p = 0,03$).

Таблица 1. Характеристика пациентов**Table 1. Description of the patients**

Признак		1-я группа (ГНМ), $n = 15$	2-я группа (НО), $n = 13$	3-я группа (ГНС + НО), $n = 22$	4-я группа (контроль), $n = 21$
Возраст		10 (8; 12)	10 (7; 11)	9,5 (8; 11)	10 (9,0; 13)
Пол	м	13 (87%)	9 (69%)	14 (64%)	13 (62%)
	ж	2 (13%)	4 (31%)	8 (36%)	8 (38%)
ИМТ		17,1 (15,1; 23,1)	15,6 (14,9; 17,4)	17,7 (15,6; 21,0)	18,3 (16,6; 19,8)
Риноанометрия СОП, мл/с		597 (484; 788)	254 (63; 312)	329 (276; 365)	573 (437; 617)
Риноанометрия СС, $\text{Па} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$		0,3 (0,2; 0,3)	0,6 (0,5; 2,4)	0,5 (0,4; 0,5)	0,3 (0,2; 0,3)
Оценка ASA	I–II	15 (100%)	12 (92%)	21 (95%)	21 (100%)
	III	0	1 (8%)	1 (5%)	0

Примечание: ГНМ – гиперплазия небных миндалин; НО – носовая обструкция; ГНС – гиперплазия небных миндалин и обструктивный синдром

Степень нарушения носового дыхания определяли аппаратом Rinolan. Критерием назальной обструкции считали снижение суммарного объемного потока (СОП) ниже 400 мл/с, прироста потока между 150 и 300 Па (ΔV) ниже 20%, повышение суммарного сопротивления выше $0,5 \text{ Па} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$.

Оценка физического состояния соответствовала I–II степени по шкале ASA. Во 2-й и 3-й группах было по 1 случаю оценки ASA III степени у детей с выраженной внутричерепной гипертензией, перенесших родовую травму.

При анализе ВРС исследовали общую мощность спектра (TP – Total power), очень низкочастотные (VLF – very low frequency), низкочастотные (LF – low frequency) и высокочастотные компоненты (HF – high frequency), отношение LF/HF и нормализованные показатели HF и LF. Общая мощность спектра характеризует суммарное воздействие ВНС на ритм сердца, очень низкочастотные компоненты отражают действие различных факторов, например сосудистого тонуса, системы терморегуляции, низкочастотные компоненты характеризуют влияние на сердечный ритм как симпатического, так и парасимпатического отдела ВНС, а высокочастотные компоненты связаны с дыхательными движениями и отражают влияние на работу сердца блуждающего нерва. Отношение LF/HF характеризует соотношение парасимпатических и симпатических влияний на ВРС. Запись кардиоинтервалограммы проводили за 30–90 мин до начала операции в положении лежа после 5 мин полного покоя. Длительность записи составляла 2 мин.

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 10. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сравнение групп выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Максимальные показатели общей мощности спектра ВРС были характерны для детей с нарушением

проходимости носа ($3\,650 \text{ мс}^2$), при этом отмеченные различия были статистически значимыми по сравнению с показателями других групп. Увеличение TP происходило как за счет низкочастотного, так и высокочастотного компонентов, что свидетельствует о существенном влиянии парасимпатического отдела ВНС на регуляцию ритма сердца в этой группе.

В 3-й группе пациентов общая мощность спектра была минимальной ($1\,552 \text{ мс}^2$), при этом она статистически значимо отличалась от показателей 2-й группы. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении влияния парасимпатических модуляций на ВРС у детей, имеющих гиперплазию небных миндалин в сочетании с обструкцией носовых ходов.

Показатели низкочастотного компонента также были максимальными у детей 2-й группы, что явилось статистически значимым по сравнению с данными 3-й и 4-й групп ($p = 0,02$). В 3-й группе значения $LF_{\text{абс}}$ были самыми низкими. Статистически значимых различий в нормализованных значениях LF между группами не было, однако нельзя не отметить, что в 3-й группе наблюдалось максимальное значение $LF_{\text{норм}}$ (55%).

Наиболее высокие значения $HF_{\text{абс}}$ были характерны для детей 1-й ($1\,220 \text{ мс}^2$) и 2-й ($1\,199 \text{ мс}^2$) групп, однако статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой отсутствовали. Минимальные, как абсолютные, так и нормализованные, показатели высокочастотных модуляций были отмечены у детей 3-й группы, что свидетельствует о повышении тонуса симпатического отдела ВНС.

Отношение LF/HF у детей основных групп было существенно выше по сравнению с показателем контрольной группы, однако статистически значимые различия между ними отсутствовали. Максимальная величина LF/HF была характерна для детей 3-й группы, что указывает на смещение вегетативного равновесия в сторону симпатического влияния.

Существенных различий по показателям очень низкочастотных модуляций между группами не

выявлено. Минимальная величина также была отмечена у детей 3-й группы и составила 400 мс², что было ниже показателей у детей 2-й группы на 57,2%, где значения были максимальными (табл. 2).

Обсуждение

Установлено, что у детей с хроническими obstructивными заболеваниями лор-органов, требующих хирургического лечения в условиях общей анестезии, имеет место вегетативная дисфункция, при этом изменения паттерна вегетативной регуляции носят разнонаправленный характер в зависимости от локализации процесса, что отмечают и другие авторы [3, 4, 7, 23].

Более высокие значения нормализованных показателей LF у детей основных групп по сравнению с контрольной указывают на усиленное влияние вегетативной импульсации на ВРС у пациентов с гиперплазией структур лимфоузлоточного кольца. В частности, у детей с назальной обструкцией отмечается увеличение абсолютного значения LF при незначительном повышении нормализованного, что свидетельствует об увеличении парасимпатического влияния на ВРС. В то же время у детей, имеющих гиперплазию небных миндалин и назальную обструкцию, имеют место снижение абсолютного и повышение нормализованного значения мощности LF, являющихся косвенным признаком повышения активности симпатического отдела, что приводит к активации сосудодвигательного центра.

Таким образом, у детей с нарушением проходимости носа отмечено преобладание парасимпатических модуляций, что характеризовалось значительным увеличением ТР и отношения LF/HF по сравнению с контрольной и другими группами пациентов. Аналогичные данные были получены Е. П. Меркуловой, С. Н. Колесниковой и С. О. Терво [7, 13].

У пациентов с изолированной гиперплазией небных миндалин отмечено повышение тонуса симпатического отдела ВНС, что проявлялось снижением мощности диапазона VLF и HF_{норм} при неизменном значении ТР.

Отношение к интерпретации изменений спектра VLF неоднозначно. Предположительно мощность спектра VLF отражает влияние адреналина и норадреналина немедиаторного происхождения, ангиотензина II и других веществ, а также влияние надсегментарных центров ВНС. Снижение мощности спектра VLF в 1-й и 3-й группах расценено как увеличение симпатических модуляций [21, 22].

В то же время М. Е. Евсеева (2015) указывала на уменьшение ТР и увеличение отношения LF/HF у пациентов с хроническим тонзиллитом [4]. М. В. Ерёмин (2006) наблюдал снижение абсолютных величин LF и VLF компонентов спектра в 1,9 и 3,3 раза, а величина отношения LF/LH изменилась с 0,8 в контрольной группе до 1,7 в группе с тонзиллитом [5]. Оба автора интерпретируют полученные результаты как вегетативную дисфункцию по симпатическому типу [4, 5]. Это подтверждается и результатами нашего исследования.

У детей с нарушением проходимости носа и гиперплазией небных миндалин мы наблюдали возрастание симпатического влияния и вовлечение надсегментарных механизмов влияния на ритм сердца и системное давление, что характеризовалось снижением как ТР, так и всех спектральных составляющих, а также увеличением отношения LF/HF.

А. Garde et al. (2014) выявили снижение HF_{норм}, повышение LF_{норм} и отношения LF/HF у детей с адено tonsиллярной гипертрофией, что было расценено как преобладание симпатического влияния. Изменения спектра VLF в этом исследовании не описываются [24].

Крайне важно отметить, что в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях описывается взаимосвязь кардиологической, сосудистой и неврологической патологии с хроническим поражением небных миндалин, которая обусловлена воздействием нервно-рефлекторного, бактериального, токсинемического и аллергического факторов. Установлено, что под влиянием потока афферентных сигналов из тонзиллярной области изменяется функциональное состояние ядер подбугорной области, активизируются адренергические рецеп-

Таблица 2. Показатели вариабельности ритма сердца в зависимости от нозологии

Table 2. Heart rate variability rates depending on the disease

Показатели	1-я группа (ГНМ), n = 15	2-я группа (НО), n = 13	3-я группа (ГНС + НО), n = 22	4-я группа (контроль), n = 2
Total	2 776 (798–9 372)	3 650 (2 290–5 054)	1 552 ^a (997–4 323)	2 090 ⁶ (1 747–527)
VLF	691 (244–1 819)	934 (671–1 623)	400 (320–1 080)	877 (405–1 542)
LF	696 (287–3 874)	1 220 (1 022–1 753)	540 ^a (278–871)	691 ⁶ (442–784)
LF норм	52 (43–64)	51 (33–56)	55 (40–67)	48 (38–67)
HF	1 220 (268 – 3 713)	1 199 (891–2 232)	392 ^a (192–1 507)	659 ⁶ (312–880)
HF норм	48 (36–57)	49 (44–67)	45 (33–60)	52 (32–61)
LF/HF	1,1 (0,8–1,8)	1,1 (0,5–1,3)	1,2 (0,7–2,0)	0,9 (0,6–2,1)

Примечание: ^a – различия статистически значимы по сравнению с показателями второй группы ($p < 0,05$);

⁶ – различия статистически значимы по сравнению с показателями второй группы ($p < 0,05$)

торы нейронов, что служит пусковым механизмом развития симпатической дисфункции [9, 23].

Хроническая стрептококковая инфекция приводит к тому, что глоточное лимфоидное кольцо становится местом перманентной сенсibilизации замедленного типа, создавая тем самым предпосылки для развития аутоиммунных заболеваний. А влияние стрептолизина О на кардиомиоциты лежит в основе развития токсической и метаболической миокардиодистрофии, что приводит к расстройствам гемодинамики и вегетативному дисбалансу [9].

Церебральные осложнения при хроническом тонзиллите возникают в результате сосудисто-дисциркуляторных нарушений и токсического воздействия из очага воспаления. Одним из часто описываемых осложнений при тонзиллярной инфекции у детей является синдром PANDAS – детские аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией [8, 18, 28].

Дисциркуляторные расстройства приводят к снижению общей спектральной мощности, выраженности спектра VLF и повышению отношения LF/HF [8]. О. М. Смышляева (2010) выявила снижение всех спектральных компонентов и повышение отношения LF/HF [12].

Также доказано влияние ОАС при адено tonsиллярной гиперплазии на ВРС за счет снижения парасимпатических модуляций и более высокой симпатической активности [2, 15, 24, 27].

Продукция нейрогуморальных факторов в ответ на гипоксемию и респираторную гиперкапнию может также способствовать развитию легочной и системной гипертензии, дисфункции правого же-

лудочка и развитию синдрома малого сердечного выброса [26, 30, 31].

Бесспорным является модулирующее влияние различных методов анестезии на вегетативный баланс в периоперационном периоде [1, 14]. При проведении анестезии во время операций в обильно васкуляризованных зонах, в том числе в хирургии лор-органов, широко используется управляемая гипотония, которая также оказывает значительное влияние на вегетативный статус пациента [1, 32].

Таким образом, знание исходного вегетативного фона играет крайне важную роль при выборе стратегии анестезиологического обеспечения, поскольку риск развития осложнений при гиперплазии структур лимфоглоточного кольца Пирогова – Вальдейера в раннем послеоперационном периоде достаточно высок.

Выводы

1. Хронические воспалительные лор-заболевания меняют вегетативный паттерн в зависимости от локализации патологического процесса.

2. При аденоидных вегетациях имеет место вегетативная дисфункция по парасимпатическому типу, что необходимо учитывать при планировании анестезии и избегать применения препаратов, обладающих ваготоническим эффектом.

3. При гиперплазии небных миндалин преобладает вегетативная дисфункция по симпатическому типу, что свидетельствует о необходимости ограничения применения препаратов с симпатотоническим эффектом.

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. Александрович Ю. С., Карпищенко С., Копылов В. и др. Управляемая гипотензия в анестезиологическом обеспечении ЛОР-операций у детей // Вrach. – 2017. – Т. 2. – С. 5–9.
2. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // Анналы аритмологии. – 2009. – Т. 4. – С. 21–33.
3. Гилялов М. Н., Исмагилов Ш. М. Функциональные нарушения вегетативной нервной системы при патологии носа и околоносовых пазух // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 4. – С. 18–21.
4. Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Кошель В. И. и др. Хронический тонзиллит как скрининговый параметр ресурсов студенческого здоровья // РКЖ. – 2015. – Т. 4, № 120. – С. 4–35.
5. Ерёмин М. В. Хронический тонзиллит у больных с дисплазией соединительной ткани: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2006. – 120 с.
6. Здравоохранение в России – 2015: Стат. сб. М.: Росстат., 2015.
7. Меркулова Е. П., Колесникова С. Н. Хроническая назальная гиперреактивность (современные классификация, клиническая картина, диагностика) // Медицинский совет. – 2017. – Т. 9. – С. 60–64.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Karpischenko S., Kopylov V. et al. Controlled hypotension in anaesthesiologic support of ENT surgeries in children. *Vrach*, 2017, vol. 2, pp. 5-9. (In Russ.)
2. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Volkovskaya I.V. Heart rate variability: methods of measurements, interpretation, and clinical use. *Annaly Aritmologii*, 2009, vol. 4, pp. 21-33. (In Russ.)
3. Gilyalov M.N., Ismagilov Sh.M. Functional disorders of the vegetative nervous system in the disorders of nose and paranasal sinuses. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2015, vol. 80, no. 4, pp. 18-21. (In Russ.)
4. Evseeva M.E., Eryomin M.V., Koshel V.I. et al. Chronic tonsillitis as a screening parameter of students' health. *RKZh*, 2015, vol. 4, no. 120, pp. 4-35. (In Russ.)
5. Eremin M.V. Khronicheskiy tonzillit u bolnykh s displaziey soedinitelnoy tkani. Diss. kand. med. nauk. [Chronic tonsillitis in the patients with connective tissue dysplasia. Cand. Diss.] 14.00.04. *Stavropol State Medical Academy Publ.*, Stavropol, 2006, 120 p.
6. *Zdravookhranenie v Rossii 2015. Stat. sb.* [Health Care in Russia in 2015. Collection of statistical data]. Moscow, Rosstat Publ., 2015.
7. Merkulova E.P., Kolesnikova S.N. Chronic nasal hyperactivity (contemporary classification, symptoms, diagnostics). *Meditsinsky Soviet*, 2017, vol. 9, pp. 60-64. (In Russ.)

8. Мокина Т. В., Дошанников Д. А., Антипенко Е. А. и др. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 5. – С. 246–249.
9. Овчинников А. Ю., Габедова В. А., Свет А. В. и др. О необходимости кардиологического скрининга у больных хроническим тонзиллитом. Эффективная фармакотерапия // Пульмонология и оториноларингология. – 2010. – Т. 1. – С. 67–71.
10. Рави Р., Хауэлл Т. Анестезия в оториноларингологии // Интенсивная терапия и анестезия у детей / Под ред. Рави Р., Хауэлл Т. ред. русск. изд. Недашковский Э. В., Александрович Ю. С. – Северодвинск, 2017. – С. 231–240.
11. Садчиков Д. В., Пригородов М. В., Вартанян Т. С. Периоперационные осложнения у пациентов высокого анестезиолого-операционного риска (обзор, ч. I) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 561–565.
12. Смышляева О. М. Вариабельность ритма сердца у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. Т. 6, № 4. – С. 800–803.
13. Терво С. О. Особенности вегетативной регуляции у детей дошкольного возраста с хроническим аденоидитом // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 5. – С. 66–69.
14. Хмельницкий И. В., Горбачев В. И. Вариабельность ритма сердца при проведении анестезиологического пособия // Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 2, № 13. – С. 96–102.
15. Ходырев Г. Н., Хлыбова С. В., Циркин В. И. и др. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. – 2011. – Т. 3–4. – С. 60–70.
16. Anesthesia, Intensive Care and Pain in Neonates and Children / Editors Astuto M., Ingelmo P. M. Springer, 2016. – 476 с.
17. Baugh R. F., Archer S. M., Mitchell R. B. et al. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2011. – Vol. 144 (1 Suppl). – P. S1–S30.
18. Baytunca M. B., Donuk T., Elemis S. Evaluation of a neuropsychiatric disorder: from PANDAS to PANS and CANS // Turk Psikiyatri Derg. – 2016. – Vol. 27, № 2.
19. Becke K. Anesthesia for ORL surgery in children // GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol Head Neck Surg. – 2014. – Vol. 13. – P. 1–16.
20. Bhananker S. M., Ramamoorthy C., Geiduschek J. M. et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry // Anesth. Analg. – 2007. – Vol. 105, № 2. – P. 344–350.
21. Coté C. J., Posner K. L., Domino K. B. Death or neurologic injury after tonsillectomy in children with a focus on obstructive sleep apnea: houston, we have a problem! // Anesth. Analg. – 2014. – Vol. 118, № 6. – P. 1276–1283.
22. Domany K. A., Dana E., Tauman R. et al. Adenoidectomy for obstructive sleep apnea in children // J. Clin. Sleep Med. – 2016. – Vol. 12, № 9. – P. 1285–1291.
23. Eyck A. V., Hoorenbeek K. V., de Winter B. Y. et al. Sleep disordered breathing and autonomic function in overweight and obese children and adolescents // ERJ Open Res. – 2016. – Vol. 2. – P. 1–8.
24. Garde A., Dehkordi P., Karlen W. et al. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the phone oximeter // Plos One. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 1–15.
25. Gonzalez L. P., Pignaton W., Kusano P. S. et al. Anesthesia-related mortality in pediatric patients: a systematic review // Clinics. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 381–387.
26. Hargens T. A., Aron A., Newsome L. J. et al. Effects of obstructive sleep apnea on hemodynamic parameters in patients entering cardiac rehabilitation // J. Cardiopulm. Rehabil. Prevention. – 2015. – Vol. 35. – P. 181–185.
27. Kwok K. L., Yung T. C., Ng D. K. et al. Heart rate variability in childhood obstructive sleep apnea // Pediatr Pulmonol. – 2011. – № 46 (3). – P. 205–210.
28. Rajgor A. D., Hakim N. A., Ali S. et al. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group a beta-haemolytic streptococcal infection: an indication for tonsillectomy? A review of the literature // Internation. J. Otolaryngology. – 2018, Article ID 2681304, 8 p.
29. Rolf N., Coté C. J. Frequency and severity of desaturation events during general anesthesia in children with and without upper respiratory infections // J. Clin. Anesth. – 1992. – Vol. 4, № 3. – P. 200–203.
30. Semenza G. L., Prabhakar N. R. Neural regulation of hypoxia-inducible factors and redox state drives the pathogenesis of hypertension in a rodent model of sleep apnea // J. Applied Physiology. – 2015. – Vol. 119, № 10. – P. 1152–1156.
8. Mokina T.V., Doschannikov D.A., Antipenko E.A. et al. Correlation between the vegetative dysfunction and the degree of cognitive deficiency intensity in the patients with dyscirculatory encephalopathy. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2008, vol. 5, pp. 246–249. (In Russ.)
9. Ovchinnikov A.Yu., Gabedava V.A., Svet A.V. et al. On the need for cardiologic screening in chronic tonsillitis patients. Effective pharmacotherapy. *Pulmonologiya i Otorinolaringologiya*, 2010, vol. 1, pp. 67–71. (In Russ.)
10. Ravi R., Howell T. *Anesteziya v otorinolaringologii. Intensivnaya terapiya i anesteziya u detey*. (Russ. Ed.: Ravi R., Howell T. Anaesthesia for pediatric ear, nose and throat surgery. Update in Anaesthesia). Nedashkovskiy E. V., Aleksandrovich Yu. S., eds., Severodvinsk, 2017, pp. 231–240.
11. Sadchikov D.V., Prigorodov M.V., Vartanyan T.S. Post-operative complications in the patients with high anaesthesiologic and surgical risks (review, part I). *Saratovsky Nauchno-Meditsinsky Journal*, 2010, vol. 6, no. 3, pp. 561–565. (In Russ.)
12. Smyshlyayeva O.M. Heart rate variability in the patients with dyscirculatory encephalopathy. *Saratovsky Nauchno-Meditsinsky Journal*, 2010, vol. 6, no. 4, pp. 800–803. (In Russ.)
13. Tervo S.O. The specific vegetative regulation in children of the pre-school age with chronic adenoiditis. *Permsky Meditsinsky Journal*, 2011, vol. 5, pp. 66–69. (In Russ.)
14. Khmelnskiy I.V., Gorbachev V.I. Heart rate variability during anaesthesiologic support. *Annaly Aritmologii*, 2016, vol. 2, no. 13, pp. 96–102. (In Russ.)
15. Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsirkin V.I. et al. Methodical aspects of time and spectral rates of heart rate variability (literature review). *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2011, vol. 3–4, pp. 60–70. (In Russ.)
16. Anesthesia, Intensive Care and Pain in Neonates and Children. Editors Astuto M., Ingelmo P.M. Springer, 2016, 476 p.
17. Baugh R.F., Archer S.M., Mitchell R.B. et al. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011, vol. 144, suppl. 1, pp. S1–S30.
18. Baytunca M.B., Donuk T., Elemis S. Evaluation of a neuropsychiatric disorder: from PANDAS to PANS and CANS. *Turk Psikiyatri Derg.*, 2016, vol. 27, no. 2.
19. Becke K. Anesthesia for ORL surgery in children. *GMS Curr. Top. Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2014, vol. 13, pp. 1–16.
20. Bhananker S.M., Ramamoorthy C., Geiduschek J.M. et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 105, no. 2, pp. 344–350.
21. Coté C.J., Posner K.L., Domino K.B. Death or neurologic injury after tonsillectomy in children with a focus on obstructive sleep apnea: houston, we have a problem! *Anesth. Analg.*, 2014, vol. 118, no. 6, pp. 1276–1283.
22. Domany K.A., Dana E., Tauman R. et al. Adenoidectomy for obstructive sleep apnea in children. *J. Clin. Sleep Med.*, 2016, vol. 12, no. 9, pp. 1285–1291.
23. Eyck A.V., Hoorenbeek K.V., de Winter B.Y. et al. Sleep disordered breathing and autonomic function in overweight and obese children and adolescents. *ERJ Open Res.*, 2016, vol. 2, pp. 1–8.
24. Garde A., Dehkordi P., Karlen W. et al. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the phone oximeter. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11, pp. 1–15.
25. Gonzalez L.P., Pignaton W., Kusano P.S. et al. Anesthesia-related mortality in pediatric patients: a systematic review. *Clinics*, 2012, vol. 67, no. 4, pp. 381–387.
26. Hargens T.A., Aron A., Newsome L.J. et al. Effects of obstructive sleep apnea on hemodynamic parameters in patients entering cardiac rehabilitation. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prevention*, 2015, vol. 35, pp. 181–185.
27. Kwok K.L., Yung T.C., Ng D.K. et al. Heart rate variability in childhood obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol.*, 2011, no. 46 (3), pp. 205–210.
28. Rajgor A.D., Hakim N.A., Ali S. et al. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group a beta-haemolytic streptococcal infection: an indication for tonsillectomy? A review of the literature. *Internation. J. Otolaryngology*, 2018, Article ID 2681304, 8 p. –
29. Rolf N., Coté C.J. Frequency and severity of desaturation events during general anesthesia in children with and without upper respiratory infections. *J. Clin. Anesth.*, 1992, vol. 4, no. 3, pp. 200–203.
30. Semenza G.L., Prabhakar N.R. Neural regulation of hypoxia-inducible factors and redox state drives the pathogenesis of hypertension in a rodent model of sleep apnea. *J. Applied Physiology*, 2015, vol. 119, no. 10, pp. 1152–1156.

31. Shamsuzzaman A. S., Somers V. K., Knilans T. K. et al. Obstructive sleep apnea in patients with congenital long Q-T syndrome: implications for increased risk of sudden cardiac death // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38, № 7. – P. 1113–1119.
32. Shin S., Lee J. W., Kim S. H. et al. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2014. – Vol. 58, № 2. – P. 168–176.
33. Stierer T. L., Collop N. A. Preoperative testing and risk assessment: perspectives on patient selection in ambulatory anesthetic procedures // *Ambulatory Anesthesia*. – 2015. – Vol. 2, № 67–77.
34. Windfuhr J. P., Chen Y. S., Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2005. – Vol. 132, № 2. – P. 281–286.
35. Windfuhr J. P., Deck J. C., Remmert S. Hemorrhage following coblation tonsillectomy // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2005. – Vol. 114, № 10. – P. 749–756.
36. Windfuhr J. P., Savva K. An update on tonsillectomy studies // *HNO*. – 2017. – Vol. 65, № 1. – P. 30–40.
31. Shamsuzzaman A.S., Somers V.K., Knilans T.K. et al. Obstructive sleep apnea in patients with congenital long Q-T syndrome: implications for increased risk of sudden cardiac death. *Sleep*, 2015, vol. 38, no. 7, pp. 1113–1119.
32. Shin S., Lee J.W., Kim S.H. et al. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2014, vol. 58, no. 2, pp. 168–176.
33. Stierer T.L., Collop N.A. Preoperative testing and risk assessment: perspectives on patient selection in ambulatory anesthetic procedures. *Ambulatory Anesthesia*, 2015, vol. 2, no. 67–77,
34. Windfuhr J.P., Chen Y.S., Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2005, vol. 132, no. 2, pp. 281–286.
35. Windfuhr J.P., Deck J.C., Remmert S. Hemorrhage following coblation tonsillectomy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2005, vol. 114, no. 10, pp. 749–756.
36. Windfuhr J.P., Savva K. An update on tonsillectomy studies. *HNO*, 2017, vol. 65, no. 1, pp. 30–40.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел.: 8 (812) 591–79–19.

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и неотложной педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: Jalex1963@mail.ru

Пшениснoв Константин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии
ФП и ДПО.
E-mail: Psh_k@mail.ru

Рыбьянов Валерий Витальевич

Учебно-лечебный научный медицинский центр
Кыргызской государственной медицинской академии
им. И. К. Ахунбаева,
заведующий отделением анестезиологии.
720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Тыныстанова, д. 1.
E-mail: valery_rybuanov@yahoo.com

Александрович Ирина Валерьевна

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии и неонатологии.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
E-mail: iralexzz15@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya St.,
St. Petersburg, 194100.
Phone: +7 (812) 591–79–19.

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Pediatric Anesthesiology, Intensive and Emergency
Care Department within Professional Development Unit.
Email: Jalex1963@mail.ru

Konstantin V. Pshenisnov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric
Anesthesiology, Intensive and Emergency Care Department
within Professional Development Unit.
Email: Psh_k@mail.ru

Valeriy V. Rybianov

Training Medical Research Center of I.K. Akhunbaev Kyrgyz
State Medical Academy,
Head of Anesthesiology Department,
1, Tynystanova St., Bishkek,
Kyrgyzstan Republic, 720020
Email: valery_rybuanov@yahoo.com

Irina V. Aleksandrovich

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Pediatrics and Neonatology Department.
41, Kirochnaya St.,
St. Petersburg, 191015.
Email: iralexzz15@gmail.com



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА VII ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ И НОРМАЛИЗАЦИИ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ГРУДНОМ ОТДЕЛЕ АОРТЫ

Н. А. ТРЕКОВА, Д. А. ГУСЬКОВ, А. В. ГОНЧАРОВА, Б. А. АКСЕЛЬРОД

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», Москва, РФ

В настоящее время данных о применении отечественного рекомбинантного активированного фактора VII (Коагил-VII) в терапии коагулопатических кровотечений в кардиохирургии недостаточно.

Цель: оценить эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного активированного фактора VII (Коагил-VII) для лечения рефрактерных кровотечений при операциях на грудном отделе аорты.

Методы. В исследование включено 82 взрослых пациента с аневризмами и расслоениями аорты, которым выполнены реконструктивные вмешательства на восходящей и дуге аорты в условиях искусственного кровообращения (ИК) и циркуляторного ареста. Все больные разделены на 3 группы: 1-я группа (контрольная) – 27 больных с неосложненным течением операции и кровопотерей менее 1 000 мл и стандартным протоколом восстановления гемостаза после ИК; 2-я группа – 26 человек с повышенной кровоточивостью, которым для нормализации гемостаза дополнительно применяли тромбоконцентрат; 3-я группа (основная) – 29 больных, у которых для лечения сохраняющейся повышенной кровоточивости использован Коагил-VII.

Результаты. После введения Коагила-VII в дозе 37–100 мкг/кг наблюдались уменьшение кровоточивости раны, снижение количества перелитой эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, а также уменьшение послеоперационной кровопотери в сравнении с группой больных с применением тромбоконцентрата и контрольной группой. Побочных реакций на введение гемостатика не отмечено. Анализ лабораторных показателей гемостаза свидетельствовал о том, что под действием Коагила-VII имела место нормализация показателей коагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время снизилось на 13%, протромбиновое время – на 17%, а международное нормализованное отношение – на 36%.

Заключение. Отечественный рекомбинантный активированный VII фактор коагуляции (Коагил-VII) в дозе $66,0 \pm 19,5$ мкг/кг является эффективным и безопасным средством в лечении коррекции нарушений гемостаза при операциях на грудном отделе аорты.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный фактор VII, Коагил-VII, операции на восходящей и дуге аорты, гемостаз

Для цитирования: Трекова Н. А., Гуськов Д. А., Гончарова А. В., Аксельрод Б. А. Эффективность отечественного рекомбинантного активированного фактора VII для лечения кровотечений и нормализации гемостаза при операциях на грудном отделе аорты // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 25-31. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-25-31

THE EFFICACY OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII (COAGIL VII) FOR TREATMENT HAEMORRHAGE AND HAEMOSTASIS DISORDERS DURING THORACIC AORTA OPERATIONS

N. A. TREKOVA, D. A. GUSKOV, A. V. GONCHAROVA, B. A. AKSELROD

B. V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

Goal: to evaluate the efficacy and safety of domestic (home-produced) recombinant factor VIIa (Coagil VII) for massive bleeding and haemostasis disorders treatment in thoracic aorta surgery.

Methods. 82 patients undergoing surgery on thoracic aorta with cardiopulmonary bypass and circulatory arrest s were divided in 3 groups. The 1 group included 27 patients with uncomplicated operations, moderate hemorrhage and standart protocol hemostasis management after cardiopulmonary bypass. In 2 group of 26 patients with massive hemorrhage the thrombocytes were used for treatment. In 3 main group (29 patients) with continous bleeding Coagil VII was used additionally.

Results. Coagil-VII induction in dose 37–100 mcg/kg was accompanied by prominent decreasing of wound bleeding in 20–25 min, that it allowed to perform sternoraphia. The volume of transfused erythrocytes, fresh frozen plasma and postoperative blood loss were less in comparison with control group and patients where the platelets were used. There were no any complications after Coagil VII induction. Analysis of the hemostasis indices showed decrease of APTT by 13%, PTT by 17% and MNO by 36% after Coagil VII induction.

Conclusion. The domestic recombinant factor VIIa (Coagil VII) in dose $66 \pm 19,5$ mcg/kg is an effective and safe medicine for bleeding and haemostasis disorders treatment in the patients undergoing aortic surgery

Key words: recombinant activated factor VII, Coagil VII, ascending aortic and aortic arch surgery, hemostasis

For citations: Trekova N.A., Guskov D.A., Goncharova A.V., Akselrod B.A. The efficacy of recombinant activated factor VII (coagil VII) for treatment haemorrhage and haemostasis disorders during thoracic aorta operations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 25-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-25-31

Массивные кровотечения при операциях на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения (ИК) обусловлены нарушениями хирургического гемостаза и коагулопатией. Для уменьшения кровопотери и использования компонентов донорской крови, помимо совершенствования хирургиче-

ского гемостаза, имеют значение профилактика и лечение нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза. В течение последних двух десятилетий многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями установлена эффективность рекомбинантного активированного VII фактора коа-

гуляции (НовоСевен), разработанного компанией «Ново Нордиск» (Дания) для лечения геморрагий при неэффективности других гемостатических средств в сердечно-сосудистой хирургии [19, 22]. Наш центр также располагает положительным опытом применения этого препарата при кровотечениях у кардиохирургических больных [3, 5, 6].

В настоящее время в России в клиническую практику внедряется отечественный активированный VII рекомбинантный фактор (Коагил-VII, «Генериум», Россия), разработанный вместе с другими препаратами факторами свертывания крови в рамках государственной программы развития фармацевтической промышленности (Фарма 2020) [1, 4, 9]. Имеются немногочисленные сообщения о результатах его положительного применения для остановки массивных кровотечений в общей хирургии, гематологии, ортопедии, акушерстве [2, 8, 10, 11, 17]. Публикации об опыте лечения им кровотечений в кардиохирургии и при вмешательствах на аорте единичны и неоднозначны [7, 12–15]. В частности, в работе И. И. Дементьевой и др. приведено клиническое наблюдение применения Коагила-VII в дозе 90 мкг/кг у больного для лечения кровотечения при операции протезирования дуги аорты и маммарокоронарного шунтирования [7]. Авторы отмечают, что даже повторное использование Коагила-VII не привело к стойкому гемостатическому эффекту при массивном рефрактерном кровотечении нехирургического генеза. По данным исследования Н. Н. Самсоновой, М. М. Рыбки и др., Коагил-VII эффективен для лечения периперационных кровотечений в кардиохирургии у взрослых больных, новорожденных и детей раннего возраста [8–11]. Малочисленность и неоднозначность первых результатов использования Коагила-VII определяют актуальность дальнейшего изучения его гемостатических свойств при периперационных хирургических кровотечениях в кардиохирургии и при операциях на аорте. Предполагали, что Коагил может быть использован вместо аналогичного гемостатика НовоСевен в аспекте современных принципов фармакологического импортозамещения.

Цель: оценка эффективности отечественного рекомбинантного активированного VII фактора (Коагил-VII) для лечения повышенной рефрактерной кровоточивости при операциях на грудном отделе аорты в условиях ИК и циркуляторного ареста.

Методы исследования

В исследование включено 82 больных в возрасте $57,8 \pm 14,2$ (26–78) года с аневризмами и расслоениями грудного отдела аорты, которым выполнены реконструктивные вмешательства на восходящей и дуге аорты в условиях ИК и циркуляторного ареста в 2016–2018 гг. Выбор больных, оперированных на грудном отделе аорты, определялся большим количеством факторов риска нарушения хирургического

гемостаза, коагуляции и массивной геморрагии, чем у других кардиохирургических пациентов [16].

Все больные оперированы в условиях сбалансированной комбинированной анестезии. Премедикация включала на ночь реладорм 1 табл., утром в день операции – промедол, супрастин, атропин в обычных дозах. Вводная анестезия состояла из мидазолама, фентанила, пропофола, пипекурониум бромид. Для поддержания анестезии использовали севофлуран, пропофол, фентанил, пипекурониум бромид. ИК осуществляли в условиях глубокой гипотермии при температуре тела $25–30^{\circ}\text{C}$, перфузионный индекс составлял $2,5 \text{ л/мин} \cdot \text{м}^2$. Для защиты миокарда использовали кардиоплегический раствор «Кустодиол». Мониторировали гемодинамику, метаболизм, температуру тела, кислотно-основное состояние (КОС), газы крови, ЭКГ, ЭЭГ, Эхо-КГ. Исследования лабораторных показателей проводили на анализаторах КОС и газов крови GemPremier 4000 (IL, США). Расчетная доза гепарина составляла 300–350 ед/кг, в контур аппарата ИК добавляли 5 000 ед гепарина. Контроль АСТ осуществляли через 5 мин после введения гепарина и каждые 30 мин ИК для поддержания АСТ не менее 450 с. Исследования времени АСТ выполняли на коагулометре Hemochron Response (Accriva diagnostics).

Во всех группах больные получали инфузию троксамовой кислоты в нагрузочной дозе 15 мг/кг и 1 мг/кг · ч в течение всей операции. Всем больным перелита донорская свежесзамороженная плазма (СЗП), не менее 15 мл/кг массы тела, или аутоплазма, заготовленная перед операцией. Показанием для переливания донорской эритроцитарной массы (ЭМ) в постперфузионном периоде служило снижение уровня гемоглобина крови менее 9 г/л. Стандартный протокол восстановления гемостаза после окончания ИК у всех больных включал введение протамина, СЗП или аутоплазмы, хлористого кальция, этамзилата. Больным с повышенной кровоточивостью при неэффективности приведенного протокола восстановления свертывающей системы крови инфузирвали тромбоконцентрат.

В соответствии с особенностями восстановления гемостаза все больные разделены на 3 группы: 1-я группа (контрольная) – 27 пациентов с неосложненным течением операции и кровопотерей, адекватной хирургическому воздействию (менее 1 000 мл), и стандартным протоколом восстановления гемостаза без применения дополнительных гемостатических средств; 2-я группа – 26 пациентов с повышенной кровоточивостью, которым для восстановления гемостаза применяли тромбоконцентрат; 3-я (основная) группа – 29 больных с сохраняющейся повышенной кровоточивостью, у которых дополнительно использован Коагил-VII. Показанием для внутривенного введения Коагила-VII служила сохраняющаяся повышенная кровоточивость после введения всех средств, а также тромбоконцентрата при отсутствии явных хирургических источников кровотечения.

Эффективность действия Коагила-VII оценивали по интенсивности кровоточивости раны, величине интраоперационной и послеоперационной кровопотери, частоте рестернотомий, объему трансфузии компонентов донорской крови и динамике показателей свертывающей системы крови после введения гемостатика. Для оценки его безопасности анализировали такие возможные осложнения гемостатика, как реакции немедленного типа, метаболические и гемодинамические нарушения непосредственно после введения препарата и возникновение тромбозов в 1-е сут после операции.

Для мониторинга гемостаза использовали классические показатели коагулограммы; результаты исследования были доступны для анализа через 10–15 мин после взятия крови, что соответствует принципам современного контроля гемостаза по системе «Point of care» (быстро у постели больного). Исследовали следующие показатели плазменного гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в секундах (референтные значения 25–35 с), тромбиновое время в секундах (ТВ, референтные значения 9–12 с). Результаты определения протромбинового времени (ПТВ, референтные значения 12–15 с) анализировали также в виде международного нормализованного отношения (МНО, референтные значения 1,0–1,5). Исследование функции тромбоцитов выполняли на агрегометре Solar AP 2110, использовали индуктор агрегации АДФ в концентрации 10 мкг/мл (референтные значения 40–60%). Для анализа использовали тест-систему производства Ренам, Технология-Стандарт. Анализируемые показатели исследовали после выполнения протокола нормализации гемостаза после ИК и при поступлении больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Результаты исследований обра-

батывали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений. В зависимости от вида распределения количественные данные представлены как $M \pm \delta$ при нормальном распределении и как Me (10–90) (медиана 10–90 перцентиль) при ненормальном распределении. Соответствие распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки различий между группами использовали критерии Стьюдента и Манна – Уитни для независимых выборок. Для сравнения показателей внутри групп применяли критерий Стьюдента и критерий знаков для связанных выборок. Частотные показатели, представленные в виде абсолютных значений и %, оценивали с помощью построения четырехпольных таблиц с расчетом χ^2 -критерия и точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представленные в табл. 1 демографические и интраоперационные данные свидетельствовали, что группы сопоставимы по возрасту, полу, массе тела больных. Группа 1 с нормальным интраоперационным гемостазом отличалась от групп с использованием тромбоцитов и Коагила-VII меньшей длительностью ИК и циркуляторного ареста. Нормальный уровень лактата артериальной крови по средним данным в предперфузионном периоде сохранялся во всех группах в условиях стабильной гемодинамики и оксигенации. Показатели гематокрита крови в исходе по группам не различались. Одна рестернотомия с хирургическим источником имела место только в 1-й группе больных. Различия между группами были очевидны при сравнении величины кровопотери и объема трансфузии донорской крови. Интраоперационная кровопотеря

Таблица 1. Демографические и периоперационные данные пациентов (M ± δ)

Table 1. Demographic and peri-operative data of the patients (M ± δ)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число больных	27	26	29
Возраст, годы	57,1 ± 12,6	55,30 ± 13,29	57,8 ± 14,2
М/Ж, %	70,4%/29,6%	69,1%/30,9%	69%/31%
ИК, мин	157,9 ± 29,0	181,8 ± 27,1	168,0 ± 57,7**
Температура пищевода, °C	27,6 ± 3,5	25,0 ± 2,3	26,3 ± 1,2**
Температура rectum, °C	27,6 ± 1,4	27,1 ± 2,4	28,9 ± 3,1*
Масса тела, кг	81,2 ± 17,0	86,4 ± 20,0	76,7 ± 17,0
Циркуляторный арест, мин	23,0 ± 9,7	40,0 ± 13,7*	42,2 ± 10,2*
Лактат крови в исходе, ммоль/л	0,79 ± 0,29	0,80 ± 40,23	0,78 ± 0,32
Лактат крови в конце операции, ммоль/л	2,1 ± 0,85°	3,41 ± 1,88°	3,14 ± 1,79°
Рестернотомия	1 больной	–	–
Гематокрит в исходе, %	36,70 ± 4,82	36,60 ± 5,68	36,10 ± 4,43
Гематокрит в конце операции %	34,59 ± 3,56	33,10 ± 3,56°	32,20 ± 3,36**

Примечание: здесь и в табл. 2 * – достоверное различие с группой 1, $p < 0,05$; ** – достоверное различие с группой 2, $p < 0,05$; ° достоверное различие с исходом

по средним данным была выше в группе больных с использованием тромбоконцентрата и Коагила-VII, чем в контрольной ($p < 0,05$). Максимальная кровопотеря во время операции в контрольной группе не превышала 1 250 мл, в то время как в группе с используемыми гемостатиками достигала 3 000 мл. Количество перелитой ЭМ по объему и частоте применения по группам не различалось, но максимальные дозы перелитой ЭМ во 2-й и 3-й группах больных (2 022 и 1 415 мл соответственно) значительно превышали аналогичный показатель в контрольной группе (939 мл).

Сравнительный анализ эффективности гемостатиков показал, что из 55 больных с повышенной кровоточивостью введение тромбоконцентрата у 29 больных по клиническим данным (состояние операционной раны, отсутствие сгустков) не оказало достаточного эффекта, что явилось показанием для дополнительной гемостатической терапии. После введения Коагила-VII в дозе 2,4–4,8 мг у 21 больного в течение 20–25 мин отмечены заметное снижение темпа кровотечения, появление сгустков. Повторное введение гемостатика для достижения эффекта было необходимо у 8 больных в общей дозе 7,2–9,6 мг. У всех пациентов успешно проведены закрытие грудной клетки и перевод их в ОРИТ. Рестернотомия не потребовалась ни у одного больного. Можно отметить, что из 29 больных, леченных Коагилом-VII, у 5 человек удалось обойтись без применения донорской ЭМ за счет сохранения собственной крови больного.

У больных 3-й группы с применением Коагила-VII послеоперационная дренажная кровопотеря, которая наиболее объективна в плане количественного определения, была одинаковой с контрольной группой больных (табл. 2). Более того, выявлена тенденция к уменьшению поступления крови по дренажам после введения Коагила-VII в сравнении со 2-й группой – 200 мл (120–340) против 290,9 $\pm$ 141,1 мл ($p = 0,08$). Количество перелитой СЗП в группе пациентов с применением Коагила-VII не различалось с контрольной группой и было меньше, чем у больных с повышенной кровоточивостью, для коррекции которой был использован только тромбоконцентрат.

Обсуждая вопрос о необходимой дозе гемостатика для терапии, следует констатировать, что

эффективная минимальная доза Коагила-VII у кардиохирургических больных не установлена. По данным литературы, она колеблется в пределах 90–100 мкг/кг [2, 7, 12]. В нашем исследовании эффективная гемостатическая доза препарата составила 66,5 $\pm$ 19,5 мг/кг (от 39 до 100 мкг/кг). Полученные результаты созвучны данным о подобном эффективном действии низких доз VII фактора (НовоСевен) [17].

Оценивая безопасность Коагила-VII, следует подчеркнуть, что особенности действия активированного рекомбинантного VII фактора (локально на эндотелий поврежденного сосуда) не повышают общую тромбогенность гемостатика. Однако, несмотря на общепризнанную эффективность rFVII зарубежного производства (НовоСевен), вопрос о его безопасности в отношении возможных тромботических осложнений продолжает обсуждаться. Риск осложнений повышается с ростом дозы препарата, возраста больных (старше 65 лет), степени выраженности атеросклероза и других факторов [2, 18, 22, 23]. При использовании нами средних доз Коагила-VII у больных преимущественно среднего возраста (57,8 $\pm$ 14,2 года) клинически не выявлены венозные или артериальные тромбозы в послеоперационном периоде. Не отмечено после введения Коагила-VII развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. Однако небольшое количество наблюдений не дает возможности окончательно ответить на этот вопрос и требует дальнейших исследований.

Сравнительный анализ показателей интраоперационного гемостаза, представленных в табл. 3, свидетельствовал, что в группах больных с клинически повышенной кровоточивостью в постперфузионном периоде отмечены нерезко выраженные признаки гипокоагуляции при нормальном количестве фибриногена. Анализ индивидуальных значений свертывающей системы крови показал, что у 35% пациентов 2-й группы и у 25% больных 3-й группы перед введением Коагила-VII максимальная величина АЧТВ превышала верхнюю границу референтных значений, достигая у некоторых пациентов 60–70 с.

Сравнительная лабораторная оценка показала, что у больных 2-й группы на фоне применения тромбоконцентрата достоверных изменений показате-

Таблица 2. Кровопотеря и трансфузия компонентов донорской крови

Table 2. Blood loss and transfusion of donor blood components

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число больных	27	26	29
Кровопотеря и/о, мл	900 (700–1 250)	1 050 (700–3 000)*	1 250 (700–3 000)*
Кровопотеря п/о, мл	200 (100–345)	290,9 $\pm$ 141,1	200 (120–340)
Кровопотеря п/о, мл/кг	2,52 (1,35–4,20)	3,55 $\pm$ 2,10	2,89 $\pm$ 1,25
Перелито: ЭМ, мл	576 (293–939)	839 (303–2 022)	839 (265–1 415)
СЗП/аутоплазмы, мл	600 (300–1 500)	900 (300–1 800)*	600 (300–1 200)**
Тромбоконцентрат, мл	0	210 (110–220)	210 (110–250)

Таблица 3. Интраоперационные и послеоперационные показатели свертывающей системы крови по группам больных
Table 3. Intra-operative and post-operative of blood coagulation rates in the groups of patients

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
АСТ, с и/о	150,7 ± 16,6	151 (130–175)	148,2 ± 19,5
АСТ, с п/о	150 (139–184)	155,9 ± 19,9	148,8 ± 15,8
АЧТВ, с и/о	45,3 ± 8,2	44,60 ± 9,95	41,8 (31,4–64,0)
АЧТВ, с п/о	37,1 (29,6–39,9)	42,50 ± 6,84	36,60 ± 5,46Δ
ПТВ, с и/о	23,2 (19,0–34,5)	24,6 ± 6,16	18,6 (11,9–31,0)*
ПТВ, с п/о	22,1 ± 6,7	24,6 ± 7,4	15,5 ± 3,4*Δ
ТВ, с и/о	16,2 (13,6–19,1)	15,9 (12,1–19,1)	14,8 ± 2,4
ТВ, с п/о	15,90 ± 1,41	15,7 ± 2,6	15 (12,5–16,9)
МНО, у. е. и/о	1,43 (1,15–1,78)	1,37 ± 0,28	1,36 (0,70–1,72)
МНО, у. е. п/о	1,32 ± 0,25	1,32 ± 0,37	0,85 (0,70–1,28)**
Фибр., г/л и/о	2,61 ± 0,76	2,84 ± 0,97	2,55 (1,76–4,34)
Фибр., г/л п/о	3,28 ± 0,94Δ	3,24 ± 1,29Δ	3,24 ± 0,81Δ
Агрег. тромб., % и/о	36,3 ± 16,4	37,1 ± 16,6	27,5 (19–50)

Примечание: Δ – достоверное различие с и/о периодом; $p < 0,05$ ° – в сравнении с и/о периодом, $p < 0,001$;
* – достоверное различие с группой 1,2, $p < 0,05$

телей гемостаза при поступлении больных в ОРИТ не отмечено в отличие от заметной положительной динамики их под действием Коагила-VII. Из табл. 3 следует, что после введения Коагила-VII отмечалось снижение АЧТВ на 13% ($p < 0,05$), ПТВ – на 17% ($p < 0,02$). Индивидуальный анализ не выявил больных с превышением верхней границы нормы для этих показателей. Более всего изменения касались динамики МНО: средняя величина его после введения Коагила-VII снизилась с 1,36 (0,70–1,72) до 0,85 (0,70–1,28) у. е., т. е. на 36% ($p < 0,001$), и была достоверно ниже, чем у больных контрольной группы и пациентов после применения тромбоконцентра. Более того, после лечения Коагилом-VII число больных с МНО выше 1,5% у. е. уменьшилось с 50% интраоперационно до 10% в ОРИТ, а максимальная величина МНО в этот период не превышала 1,28 у. е. ПТВ снизилось до нормального значения и было ниже аналогичного показателя во 2-й и в контрольной группах больных. Значения АСТ, ТВ не изменились, концентрация фибриногена к концу операции возросла, что, по данным литературы, может способствовать положительному действию VII фактора [21].

Полученные различия в показателях свертывающей системы крови объясняют снижение послеоперационной дренажной кровопотери в 3-й группе больных и свидетельствуют об эффективности и преимуществах Коагила-VII для лечения резистентных кровотечений в сравнении с изолированным применением тромбоконцентра. Как известно, помимо нарушения тромбоцитарного фактора гемостаза, гемолиция в условиях ИК значительно снижает концентрацию факторов свертывания и, в частности, VII, который необходим для активации тромбоцитов и образования тромбина. Дополнительное введение VII фактора, соответственно,

вносит свою положительную лепту в процесс свертывания крови на фоне имеющей место после ИК тромбоцитопении [2, 20]. Сравнение полученной динамики показателей гемостаза при использовании Коагила-VII с таковыми после применения НовоСевена, по данным литературы [3, 5, 6], свидетельствует об аналогичном влиянии гемостатика на показатели коагуляции.

Клиническую эффективность и специфичность изменений коагулограммы под действием Коагила-VII демонстрируют следующие клинические наблюдения.

Больному С. (28 лет) с расслоением аорты III типа, аневризмой корня аорты проведены протезирование дуги аорты, операция Дэвида в условиях гипотермического ИК длительностью 207 мин и циркуляторного ареста. После введения протамина, 300 мл СЗП, 600 мл аутоплазмы и тромбоконцентра на фоне сохраняющейся повышенной кровоточивости имели место изменения показателей коагулограммы. Они выражались в повышении АЧТВ до 61 с, ПТВ до 14,8 с, снижении АДФ-агрегации тромбоцитов при нормальном количестве фибриногена. Больному введено 4,8 мг (62 мкг/кг) Коагила-VII. Кровоточивость значительно уменьшилась, что дало возможность хирургу закрыть рану. В анализе коагулограммы при поступлении больного в ОРИТ отмечена нормализация показателей свертываемости: АЧТВ – 38,2 с, ПТВ – 10,6 с, МНО – 0,83 у. е. Интраоперационная кровопотеря составила 1 200 мл, в послеоперационном периоде по дренажам до утра выделилось 100 мл.

У больного Ш. (51 год) с трансплантированной трупной почкой в анамнезе во время операции на аортальном клапане и восходящей аорте после ИК развилась гипокоагуляция, выражающаяся в повышении АЧТВ до 50,8 с, снижении агрегации тромбо-

цитов до 11,7% на фоне анемии (гемоглобин – 88 г/л, гематокрит – 26%). Для профилактики геморрагии было достаточно 2,4 мг Коагила-VII. Интраоперационная кровопотеря составила 900 мл, послеоперационная – 150 мл при нормальных показателях гемостаза. Это наблюдение демонстрирует перспективу возможного использования Коагила-VII не только для лечения, но и для профилактики ожидаемой повышенной кровоточивости и для сохранения крови больного в ситуациях нежелательного использования компонентов донорской крови.

Таким образом, полученные нами результаты в целом свидетельствуют о нормализации системы гемостаза, уменьшении геморрагии после ИК и снижении использования донорской ЭМ под действием Коагила-VII при операциях на аорте, при которых имеются дополнительные факторы риска повышенной кровоточивости. Они обусловлены длительным ИК, гипотермическим циркуляторным арестом, большим количеством сосудистых анастомозов. Высокой эффективности гемостатической терапии Коагилом-VII в наших наблюдениях спо-

собствовали такие факторы соблюдения протокола постперфузионного периода, как нормальное КОС, достижение уровня фибриногена более 2 ммоль/л, адекватное согревание больного, поддержание нормальной концентрации кальция.

Выводы

1. Отечественный рекомбинантный активированный VII фактор коагуляции (Коагил-VII) является эффективным средством для лечения интраоперационной повышенной кровоточивости и коррекции нарушений гемостаза при операциях на аорте в условиях ИК.

2. Коагил-VII в дозе $66,5 \pm 19,5$ мг/кг (2,4–9,6 мг) не вызывает аллергических реакций, гемодинамических и метаболических побочных эффектов и тромбозов в раннем послеоперационном периоде.

3. Информативным лабораторным показателем мониторинга гемостаза после применения Коагила-VII является положительная динамика АЧТВ, ПТВ и МНО.

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. Андреева Т. А., Зоренко В. Ю., Давыдкин И. Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 31–37.
2. Галстян Г. М., Полеводова О. А., Терехова И. В. и др. Применение тромбелографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – № 4. – С. 33–38.
3. Гладышева В. Г. Влияние активированного фактора VII на гемостатический потенциал при массивных рефрактерных кровотечениях у кардиохирургических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
4. Давыдкин И. Л., Андреева Т. А., Зоренко В. Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 29–37.
5. Дементьева И. И., Гладышева В. Г., Морозов Ю. А. Влияние препарата «Ново Севен» на объем гемотрансфузий у кардиохирургических больных с повышенной кровоточивостью нехирургического генеза // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 3. – С. 59–61.
6. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. и др. Использование гемостатика Ново-Севен у больных с массивной геморрагией при крупных хирургических вмешательствах: Пособие для врачей. – М.: МАКС Пресс, 2004. – 32 с.
7. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Первый опыт использования отечественного рекомбинантного фактора VIIa (Коагил-VII) при массивном рефрактерном кровотечении в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 3. – С. 74–75.
8. Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Галстян Г. М. и др. Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А // Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 35–40.

REFERENCES

1. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficacy and safety of Oktofactor in the treatment of patients with severe and moderate haemophilia A (results of phase II and III clinical trial, part 2). *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Peditrii*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 31–37. (In Russ.)
2. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Terekhova I.V. et al. Use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to assess efficacy of homeostatic therapy with recombinant activated factor VII in the patients with the inhibitory form of hemophilia, *Ros. Journal Detskoy Gematologii i Onkologii*, 2017, no. 4, pp. 33–38. (In Russ.)
3. Gladysheva V.G. *Vliyaniye aktivirovannogo faktora VII na gemostaticheskiy potentsial pri massivnykh refrakternykh krvotocheniyakh u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Impact of recombinant activated factor VII on homeostatic potential in case of massive refractory bleeding in the patients undergoing cardiac surgery. Cand. Diss. Synopsis]. Moscow, 2006.
4. Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu. et al. Efficacy and safety of Oktofactor in the preventive treatment of patients with severe and moderate haemophilia A (results of phase II and III clinical trial, part 1). *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Peditrii*, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 29–37. (In Russ.)
5. Dementieva I.I., Gladysheva V.G., Morozov Yu.A. The impact of the drug of Novo Seven on the volume of hemotransfusions in the patients undergoing cardiac surgery and suffering from increased hemophilia of non-surgical genesis. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2005, no. 3, pp. 59–61. (In Russ.)
6. Dementieva I.I., Charnaya M.A., Morozov Yu.A. et al. *Ispolzovanie gemostatika Novo-Seven u bolnykh s massivnoy gemorragiey pri krupnykh khirurgicheskikh vmeshatelstvakh. Posobiye dlya vrachev.* [The use of the homeostatic of Novo Seven in the patients with massive hemorrhage undergoing massive surgery. Doctors' Manual]. Moscow, MAKS Press Publ., 2004, 32 p.
7. Dementieva I.I., Charnaya M.A., Morozov Yu.A. The first experience of using recombinant activated factor VII (Coagil-VII) manufactured in Russia in massive refractory hemorrhage in cardiac surgery. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2014, no. 3, pp. 74–75. (In Russ.)
8. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Galstyan G.M. et al. The experience of using Coagil-VII in orthopedic surgery in the patients with inhibitory hemophilia A. *Voprosy Gematologii i Immunopatologii v Peditrii*, 2011, no. 3, pp. 35–40. (In Russ.)

9. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов) // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – № 1. – С. 21–36.
10. Кузник Б. И., Стуров В. Г., Левшин Н. Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Наука, 2018. – 524 с.
11. Нехаев И. В., Приходченко А. О., Ломидзе С. В. и др. Эптаког Альфа. Опыт применения // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – № 4. – С. 63–69.
12. Рыбка М. М., Самсонова Н. Н., Лобачева Г. В. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил-VII-эптаког альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 1. – С. 9–14.
13. Самсонова Н. Н., Климович Л. Г., Диасамидзе К. Э. и др. Использование рекомбинантного активированного фактора в кардиохирургии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 4. – С. 41–46.
14. Самсонова Н. Н., Рыбка М. М. Эффективность коррекции нарушений гемостаза рекомбинантным активированным фактором VII-Коагил VII, концентратом протромбинового комплекса в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3(67). – С. 369–370.
15. Самсонова Н. Н., Рыбка М. М., Лобачева Г. В. и др. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Коагил VII-эптаког альфа (активированный) при повышенной кровоточивости у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 3 – С. 51–53.
16. Трекова Н. А., Соловова Л. Е., Гуськов Д. А. и др. Трансфузионная тактика при операциях на сердце и аорте // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 4–10.
17. Федорова Т. А., Стрельникова Е. В. Рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII в лечении массивных акушерских кровотечений (обзор литературы) // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 68–75.
18. Aledort L. Comparative thrombotic incidence after infusion of recombinant factor VII a versus factor VII inhibitor bypass activity // J. Thromb. Haemost. – 2004. – № 2. – P. 1700–1708.
19. DiDomenico R., Massad M., Krodonu J. et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass // Chest. – 2005. – Vol. 127, № 5. – P. 1828–1835.
20. Francyni M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders // Blood Transfus. – 2009. – Vol. 7. – P. 24–28.
21. Ganter M., Schmuck S., Hamiel C. et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 675–680.
22. Ng H. J. Two cases of thrombosis associated with use of recombinant factor VIIa in Singapore // 7 Novo Nordisk symposium on haemostasis management. – 2003. – Abstracts. – P. 26
23. Robinson K., Savoia H., Street A. Thrombotic complications in two patients receiving Novoseven // Haemophilia. – 2000. – № 6. – P. 343–346.
9. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. Rules for running trials of biosimilar medicines (biosimilars). *Farmakokinetika i Farmakodinamika*, 2014, no. 1, pp. 21–36. (In Russ.)
10. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detey i podrostkov: Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika*. [Haemorrhagic and thrombotic disorders and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, symptoms, diagnostics, therapy, and prevention]. 2nd ed., suppl. and amend., Novosibirsk, Nauka Publ., 2018, 524 p. (In Russ.)
11. Nekhaev I.V., Prikhodchenko A.O., Lomidze S.V. et al. Eptacog alfa. The experience of use. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2017, no. 4, pp. 63–69. (In Russ.)
12. Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobacheva G.V. et al. Efficacy and safety of Coagil-VII-eptacog alfa (activated) in surgical management of congenital heart disorders in newborns and children of the tender age. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2014, no. 1, pp. 9–14. (In Russ.)
13. Samsonova N.N., Klimovich L.G., Diasamidze K.E. et al. The use of recombinant activated factor in cardiac surgery. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2011, no. 4, pp. 41–46. (In Russ.)
14. Samsonova N.N., Rybka M.M. Efficacy of the management of hemostasis disorders with the recombinant activated factor of Coagil-VII, concentrated prothrombin complex in the peri-operative period in the patients undergoing cardiac surgery. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2016, no. S3(67), pp. 369–370. (In Russ.)
15. Samsonova N.N., Rybka M.M., Lobacheva G.V. et al. The study of efficacy and safety of Coagil-VII-eptacog alfa (activated) in the patients with hemophilia undergoing surgery with cardiac pulmonary bypass. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2012, no. 3, pp. 51–53. (In Russ.)
16. Trekova N.A., Solovova L.E., Guskov D.A. et al. Transfusion tactics during cardiac and aortic surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2014, no. 3, pp. 4–10. (In Russ.)
17. Fedorova T.A., Strelnikova E.V. Recombinant activated coagulation factor VII in the management of massive obstetric hemorrhage (literature review). *Meditinsky Soviet*, 2014, no. 9, pp. 68–75. (In Russ.)
18. Aledort L. Comparative thrombotic incidence after infusion of recombinant factor VII a versus factor VII inhibitor bypass activity. *J. Thromb. Haemost.*, 2004, no. 2, pp. 1700–1708.
19. DiDomenico R., Massad M., Krodonu J. et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2005, vol. 127, no. 5, pp. 1828–1835.
20. Francyni M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders. *Blood Transfus.*, 2009, vol. 7, pp. 24–28.
21. Ganter M., Schmuck S., Hamiel C. et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2008, vol. 22, no. 5, pp. 675–680.
22. Ng H.J. Two cases of thrombosis associated with use of recombinant factor VIIa in Singapore. 7 *Novo Nordisk symposium on haemostasis management*. 2003, abstracts. pp. 26
23. Robinson K., Savoia H., Street A. Thrombotic complications in two patients receiving Novoseven. *Haemophilia*, 2000, no. 6, pp. 343–346.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

Трекова Нина Александровна

главный научный сотрудник отделения анестезиологии
и реанимации II.
Тел.: 8 (499) 246–97–91.
E-mail: NinaTreкова@mail.ru

Гуськов Денис Александрович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации II.
E-mail: denisguskov11@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

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

Nina A. Trekova

Chief Researcher of Anesthesiology and Intensive Care
Department no. II.
Phone: +7 (499) 246–97–91.
Email: NinaTreкова@mail.ru

Denis A. Guskov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. II.
Email: denisguskov11@gmail.com

Гончарова Алевтина Викторовна

врач клинической лабораторной диагностики
научно-клинической лаборатории.

Тел.: 8 (499) 248–58–66.

Аксельрод Борис Альбертович

руководитель отделения анестезиологии и реанимации II.

E-mail: aksel@mail.ru

Alevtina V. Goncharova

Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of Research Clinical
Laboratory.

Phone: +7 (499) 248–58–66.

Boris A. Akselrod

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no II.

Email: aksel@mail.ru



АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

А. Е. БАУТИН, А. В. КСЕНДИКОВА, А. С. ЯКОВЛЕВ, А. О. МАРИЧЕВ, Н. Р. АБУТАЛИМОВА, Л. И. КАРПОВА, А. М. РАДОВСКИЙ, В. В. ОСОВСКИХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, РФ

В настоящее время под термином «легочная гипертензия» трактуют патофизиологическое состояние, которое может включать разнообразные клинические состояния и осложнять течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний системы дыхания. Современная классификация выделяет пять типов легочной гипертензии. Данный обзор посвящен второй группе – легочной гипертензии, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца. В общей структуре на ее долю приходится около 80%. В рутинной практике вклад этого состояния в течение основного заболевания часто недооценивается, что может приводить к повышению летальности. Цель – систематизация данных и предоставление анестезиологам-реаниматологам сведений о современных подходах к диагностике и лечению легочной гипертензии второй группы. В обзоре приведены данные об эпидемиологии и патогенезе данного состояния, дано описание ключевых подходов адекватного анестезиологического обеспечения и эффективной интенсивной терапии легочной гипертензии у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца.

Ключевые слова: легочная гипертензия, левожелудочковая недостаточность, патология клапанного аппарата, анестезиологическое обеспечение, интенсивная терапия

Для цитирования: Баутин А. Е., Ксендикова А. В., Яковлев А. С., Маричев А. О., Абуталимова Н. Р., Карпова Л. И., Радовский А. М., Осовских В. В. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 33-40. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-33-40

ANESTHETIC MANAGEMENT AND INTENSIVE CARE IN THE PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH LEFT HEART DISEASES

A. E. BAUTIN, A. V. KSENDIKOVA, A. S. YAKOVLEV, A. O. MARICHEV, N. R. ABUTALIMOVA, L. I. KARPOVA, A. M. RADOVSKY, V. V. OSOVSKIKH

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Nowadays, the term "pulmonary hypertension" (PH) means a pathophysiological condition that may involve multiple clinical conditions and complicate the majority of cardiovascular and respiratory diseases. Clinical classification identifies 5 groups of pulmonary hypertension. This review focuses on group 2 – pulmonary hypertension due to left heart disease (PH due to LHD). In the general structure it takes about 80%. In routine practice, the contribution of this pathology to main disease is often underestimated, which can lead to increased mortality. The purpose of the literature review is to systematize and provide anesthesiologists with information on modern approaches to the diagnosis and treatment of PH due to LHD. The review presents data of the epidemiology and pathogenesis of this condition, describes the key concepts of adequate anesthetic management and effective intensive treatment of pulmonary hypertension in patients with left heart diseases.

Key words: pulmonary hypertension, left ventricular dysfunction, heart valve disease, anesthetic management, intensive care

For citations: Bautin A. E., Ksendikova A. V., Yakovlev A. S., Marichev A. O., Abutalimova N. R., Karpova L. I., Radovsky A. M., Osovskikh V. V. Anesthetic management and intensive care in the patients with pulmonary hypertension associated with left heart diseases. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 33-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-33-40

Определение и классификация. В соответствии с определением Европейского общества кардиологов, под легочной гипертензией (ЛГ) понимают увеличение давления в малом круге кровообращения (МКК), при котором среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}) составляет не менее 25 мм рт. ст. [8].

Причины повышения давления в МКК чрезвычайно разнообразны и включают как первично сформированные морфологические и функциональные дефекты, так и вторичные нарушения, развившиеся на фоне широкого круга заболеваний различных органов. Современная клиническая классификация ЛГ предполагает наличие пяти клинко-функциональных групп: 1) легочная артериальная гипертензия; 2) ЛГ вследствие

патологических состояний левых отделов сердца; 3) ЛГ, ассоциированная с заболеваниями системы дыхания и/или гипоксией; 4) хроническая тромбоэмболическая ЛГ; 5) ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами.

Морфологические и физиологические особенности малого круга объясняют два возможных варианта развития ЛГ. Первый связан с нарушениями на уровне артериального русла и реализуется через повышение сопротивления и/или гиперволемии. Второй возникает в результате увеличения давления в венозной части малого круга с ретроградной пассивной передачей гипертензии на артериальное русло (рис. 1). Из вышеуказанных пяти клинко-функциональных групп ЛГ только для второй, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, характерен вено-

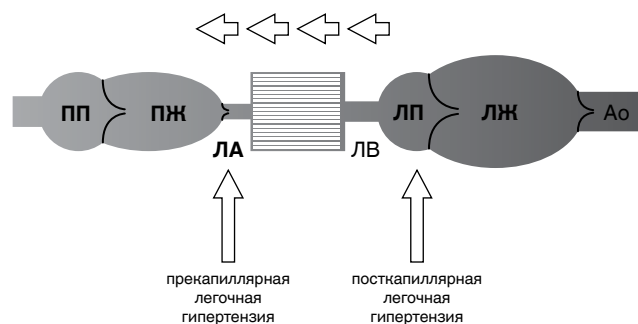


Рис. 1. Ведущие механизмы повышения давления в малом круге кровообращения. Только легочная гипертензия второй группы (ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца) формируется за счет постнакапиллярного механизма.

ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек;
ЛА – легочная артерия; ЛВ – легочные вены;
ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек;
Ао – аорта

Fig. 1. Major mechanisms for increasing pressure in the pulmonary circulation. Only pulmonary hypertension of group 2 (associated with left heart disease) is formed by the postcapillary mechanism.

ЛА (ПП) – right atrium; RV (ПЖ) – right ventricle;
PA (ЛА) – pulmonary artery; PV (ЛВ) – pulmonary veins;
LA (ЛП) – left atrium; LV (ЛЖ) – left ventricle; Ao – aorta

зный механизм повышения давления в МКК, тогда как при остальных группах причины кроются в нарушениях на уровне артериального русла.

В свою очередь ЛГ второй группы (ЛГ 2г) может быть вызвана различными патологическими состояниями со стороны левых отделов сердца, приводящими к повышению давления в левом предсердии (ЛП) и в венозном русле малого круга. Так, в соответствии с современной классификацией [8], ЛГ второго типа включает случаи, ассоциированные с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), диастолической дисфункцией ЛЖ, патологическими изменениями клапанного аппарата, врожденной/приобретенной обструкцией выносящего или приносящего тракта ЛЖ, врожденными/приобретенными стенозами легочных вен.

Эпидемиология

ЛГ 2 группы (ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца) является наиболее частой причиной повышения давления в МКК, в общей структуре различных групп ЛГ на ее долю приходится 78% [8]. О высокой распространенности этого патологического состояния свидетельствует тот факт, что у 60–70% пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ отмечается высокое давление в легочной артерии с превышением ДЛА_{ср} уровня 25 мм рт. ст. [1, 9, 15]. При патологических изменениях клапанного аппарата левых камер сердца распространенность ЛГ 2г растет с гемодинамической тяжестью порока и выраженностью клинической симптоматики. Практически у всех пациентов с тя-

желым симптомным пороком митрального клапана имеется ЛГ 2г, при симптомных пороках аортального клапана (АК) встречаемость ЛГ 2г достигает 65% [8, 10].

Патогенез. В подавляющем большинстве случаев ЛГ 2г (за исключением редких ситуаций, связанных со стенозом легочных вен) причиной ретроградного пассивного увеличения давления в легочной артерии является гипертензия в полости ЛП (рис. 2). В свою очередь повышение давления в ЛП может быть связано как с ростом конечно-диастолического давления в левом желудочке (КДДЛЖ), так и с патологическими изменениями митрального клапана, вызывающими перегрузку этого отдела сердца.

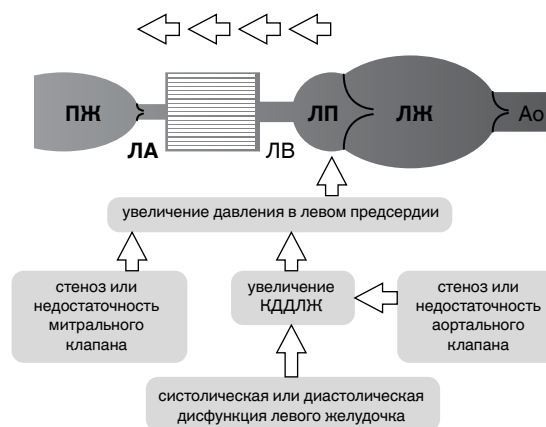


Рис. 2. Механизмы формирования легочной гипертензии второй группы. ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; ЛВ – легочные вены; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; Ао – аорта; КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке

Fig. 2. Mechanisms of formation of pulmonary hypertension in group 2. RV (ПЖ) – right ventricle; PA (ЛА) – pulmonary artery; PV (ЛВ) – pulmonary veins; LA (ЛП) – left atrium; LV (ЛЖ) – left ventricle; Ao – aorta; FDPLV (КДДЛЖ) – final-diastolic pressure in the left ventricle

При нарушениях систолической и/или диастолической функции ЛЖ закономерно увеличивается КДДЛЖ. Учитывая тот факт, что в конце диастолы створки митрального клапана открыты и полости ЛП и ЛЖ объединены, конечно-диастолическое давление ретроградно передается на ЛП, обуславливая гипертензию. Подобным образом формируется так называемый «направленный назад» компонент систолической/диастолической дисфункции ЛЖ.

При митральном стенозе рост давления в ЛП вызван нарушением оттока вследствие выраженного сужения отверстия митрального клапана. В случаях митральной недостаточности увеличение давления в ЛП вызвано объемной перегрузкой предсердия из-за обратного тока крови из полости ЛЖ при нарушении замыкания клапана. Стеноз и недостаточность АК приводят к росту давления в ЛП опосредованно через увеличение КДДЛЖ вследствие

объемной перегрузки желудочка (при недостаточности АК) или его выраженной диастолической дисфункции, связанной с гипертрофией (при стенозе АК).

Вне зависимости от первопричины на начальном этапе ЛГ 2г имеет исключительно ретроградный характер, давление в легочной артерии увеличивается в той мере, насколько выросло давление в ЛП. Указанный патогенетический механизм формирования ЛГ 2г объясняет происхождение синонимов этого термина: пропорциональная ЛГ, пассивная ЛГ, венозная ЛГ, посткапиллярная ЛГ.

Важной особенностью патогенеза ЛГ 2г, во многом определяющей ее влияние на клиническое течение заболевания сердца, является эволюция изначально пассивной венозной гипертензии в так называемую реактивную с выраженным артериальным вазоспастическим компонентом. Длительно существующая венозная ЛГ постепенно индуцирует дисфункцию эндотелия артериального русла малого круга с нарушением баланса между вазоактивными медиаторами, в частности снижением продукции эндогенного оксида азота и ростом активности эндотелина I [5, 10], что приводит к появлению вазоспастического прекапиллярного компонента.

До определенного времени артериальный вазоспазм остается обратимым и разрешается при коррекции повреждений клапанного аппарата или при успешном лечении левожелудочковой недостаточности. Однако при прогрессировании основного заболевания сердца и сохранении высокого давления в легочной артерии прогрессирует морфологическое ремоделирование русла малого круга. Освобождение из поврежденных клеток эндотелия субстанций хемотаксиса вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол, а длительный вазоспазм способствует развитию тромбоза *in situ*. Характерный для нормально-го русла малого круга антикоагулянтный статус (поддерживаемый постоянным синтезом простациклина) трансформируется в прокоагулянтный. Постепенно морфологические изменения начинают затрагивать все слои сосудистой стенки с развитием пролиферации интимы и гипертрофии меди, это сопровождается нарастанием обструкции и облитерации [10, 16]. На данной стадии происходит трансформация функционального характера прекапиллярной реактивной гипертензии в морфологический, потенциально необратимый [16].

Влияние легочной гипертензии на клиническое течение заболеваний сердца. В крупных исследованиях показано, что ЛГ является независимым предиктором экстренных госпитализаций и летальности при левожелудочковой хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7, 8, 10], причем это характерно как для систолической, так и для диастолической дисфункции ЛЖ [11]. Достаточно закономерно то, что при достижении ЛГ 2г реактивной прекапиллярной стадии прогноз значительно ухудшается, а летальность превышает таковую, от-

меченную у пациентов на начальной стадии венозной пропорциональной ЛГ 2г [15].

Этап формирования прекапиллярного вазоактивного компонента ЛГ 2г значим не только увеличением ДЛА, но и выраженным повышением постнагрузки для правого желудочка с постепенным формированием его систолической дисфункции. В соответствии с описанным механизмом левожелудочковая сердечная недостаточность с течением времени трансформируется в бивентрикулярную, что приводит к появлению застоя в большом круге кровообращения [4]. На последних стадиях ХСН увеличенное легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) может быть противопоказанием к трансплантации сердца, поскольку длительно существующая, уже необратимая ЛГ может вызвать развитие острой правожелудочковой недостаточности донорского сердца [4].

Представленные данные указывают на высокую распространенность ЛГ 2г особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста. Вторым обстоятельством, подчеркивающим актуальность ЛГ 2г для врача анестезиолога-реаниматолога, может быть тот факт, что ЛГ является маркером тяжести течения заболеваний левых отделов сердца, указывающим на далеко зашедший характер патологического процесса. Наконец, выраженная ЛГ 2г должна рассматриваться как фактор риска возможной декомпенсации заболевания сердца в периоперационном периоде с развитием кардиогенного отека легких. Таким образом, врач анестезиолог-реаниматолог должен знать ключевые подходы своевременной диагностики, адекватного анестезиологического обеспечения и эффективной интенсивной терапии ЛГ у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца.

Легочная гипертензия, вызванная заболеваниями левых отделов сердца, в периоперационном периоде некардиохирургических вмешательств. В соответствии с современными международными и национальными клиническими рекомендациями тактика периоперационного сопровождения пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы должна включать следующие этапы: дооперационную оценку риска, обследование и медикаментозную подготовку, адекватное интраоперационное сопровождение с учетом особенностей заболевания сердца и обеспечение интенсивной терапии в послеоперационном периоде. Решение указанных задач должно обеспечиваться с привлечением многопрофильной группы специалистов, включающей анестезиолога, кардиолога (терапевта) и лечащего врача [2, 12].

Оценка риска неблагоприятного течения периоперационного периода у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца. При предоперационной оценке риска необходимо принимать во внимание тот факт, что вероятность развития кардиальных осложнений во время операции зависит не от ЛГ как таковой,

а от тяжести основного заболевания сердца, на фоне которого развилось повышение давления в МКК. По этой причине сама по себе ЛГ не фигурирует в международных и национальных клинических рекомендациях как фактор высокого или промежуточного риска осложнений при некардиохирургических операциях [2, 12]. Однако, как было указано выше, наличие ЛГ и ее выраженность свидетельствуют о тяжелом заболевании сердца (ХСН или пороке клапанного аппарата) в далеко зашедшей стадии.

Помимо выраженности заболевания сердца, риск неблагоприятного течения периоперационного периода определяется также видом хирургического вмешательства [12]. Сегодня принято подразделение операций на три группы в соответствии с риском развития кардиальных осложнений (таб.).

Крайне важно определить, является ли состояние пациента с ЛГ 2г клинически нестабильным (высокого риска развития кардиальных осложнений), что делает невозможным выполнение плановых некардиохирургических вмешательств, поскольку требует дообследования и/или проведения лечебных мероприятий. По этому поводу современные международные и национальные рекомендации содержат следующие указания: 1) плановое некардиохирургическое вмешательство откладывается при впервые возникшей сердечной недостаточности II ФК по NYHA и выше у пациента, не получающего терапию, быстро прогрессирующей сердечной недостаточности, а также ХСН IV функционального класса по NYHA [6, 12]; 2) пациентам с тяжелым аортальным стенозом, имеющим симптомное течение, перед плановым некардиохирургическим вмешательством рекомендовано протезирование АК [2, 12, 19].

Общепризнано, что, в сравнении с открытыми операциями, лапароскопические менее травматичны и реже вызывают парез кишечника. Это уменьшает болевые ощущения, улучшает дыхательную функцию, снижает количество осложнений со стороны брюшной стенки и кишечника. Обозначенные

преимущества позволяют предположить возможность уменьшения риска развития кардиальных осложнений у пациентов с ЛГ 2г при выборе лапароскопической методики. Однако неизбежные при этих вмешательствах пневмоперитонеум и положение Тренделенбурга вызывают повышение центрального венозного давления (ЦВД), давления в легочной артерии и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), что может привести к декомпенсации пациента при выраженной ХСН или гемодинамически значимых пороках сердца [14, 18]. Таким образом, у больных с ЛГ 2г применение лапароскопической техники не снижает риска кардиальных осложнений.

Диагностика легочной гипертензии, вызванной заболеваниями левых отделов сердца, в предоперационном периоде некардиохирургических вмешательств. При обследовании пациентов перед некардиохирургическими вмешательствами необходимо иметь возможность диагностики собственно повышенного уровня давления в МКК и определения причин развития ЛГ. Обе задачи решаются на основе выполнения дооперационной Эхо-КГ. В соответствии с современными рекомендациями Эхо-КГ должна быть проведена у всех пациентов с симптомами ХСН или пороков клапанного аппарата сердца [2, 12]. Поскольку протокол Эхо-КГ включает расчет систолического давления в легочной артерии ($ДЛА_{сисст}$), у всех пациентов с симптомами заболеваний сердечно-сосудистой системы возможно предоперационное обнаружение повышенного $ДЛА$. Расчет $ДЛА_{сисст}$ основывается на определении пиковой скорости потока регургитации на трикуспидальном клапане и использовании упрощенного уравнения Бернулли, эти данные можно найти в разделе протокола, описывающем состояние трикуспидального клапана. В современной эхокардиографии принята градация ЛГ на три степени в зависимости от рассчитанного значения $ДЛА_{сисст}$. При $ДЛА_{сисст}$ от 35 до 45 мм рт. ст. включительно ЛГ определяют как легкую (I ст.), $ДЛА_{сисст}$ в диапазоне от 45 до 60 мм рт. ст. включительно соответствует умеренной ЛГ (II ст.),

Таблица. Классификация хирургических вмешательств в зависимости от ассоциированного риска развития кардиальных осложнений [12]

Table. Classification of surgical interventions depending on the associated risk of cardiac complications [12]

Низкий риск кардиальных осложнений, < 1%	Средний риск кардиальных осложнений, 1–5%	Высокий риск кардиальных осложнений, > 5%
Поверхностные хирургические вмешательства	Полостные операции: спленэктомия, холецистэктомия	Обширные операции на аорте и крупных сосудах
Операции на молочной железе	Операции на сонных артериях (при наличии симптомов): стентирование и эндартерэктомия	Вмешательства на нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация либо тромбозембоэктомия)
Челюстно-лицевая хирургия	Ангиопластика периферических артерий Эндоваскулярное лечение аневризм	Операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе
Операции на щитовидной железе	Вмешательства на голове и шее	Резекция печени либо операции на желчных протоках
Глазная хирургия	Обширные неврологические и ортопедические операции (например, на бедре либо позвоночнике)	Резекция пищевода

а при ДЛА_{сист} выше 60 мм рт. ст. говорят о тяжелой ЛГ (III ст.). Следует напомнить о том, что в соответствии с международными рекомендациями [8] за диагностический критерий ЛГ принят уровень *среднего* давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., в то время как при Эхо-КГ рассчитывают *систолическое* давление. Ввиду этого обстоятельства ряд экспертов считают, что Эхо-КГ переоценивает значения ДЛА и о ЛГ 2г можно судить при ДЛА_{сист}, превышающем 45 мм рт. ст. [3]. Показания для катетеризации легочной артерии у пациентов с ЛГ 2г ограничены подготовкой к трансплантации сердца или имплантации устройств вспомогательного кровообращения (класс рекомендаций I), а также сложными диагностическими ситуациями (класс рекомендаций IIb) [8, 17]. Таким образом, в дооперационном периоде некардиохирургических вмешательств показаний для выполнения катетеризации легочной артерии для пациентов с ЛГ 2г нет.

Эхокардиография позволяет определить причину повышения давления в легочной артерии. В пользу ЛГ 2г будут свидетельствовать признаки ХСН или повреждения клапанного аппарата сердца. Снижение ФВ ЛЖ, увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ и размеров ЛП характерны для систолической дисфункции ЛЖ. В пользу диастолической дисфункции, как причины ЛГ, будут свидетельствовать выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ и показатели доплерографии трансмитрального кровотока. Наличие патологических изменений аортального и митрального клапанов также указывают на связь ЛГ с патологическими изменениями левых отделов сердца.

Дооперационное обследование и медикаментозная подготовка пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца. Подходы к дооперационному обследованию и ведению больных с ЛГ 2г регламентируются в соответствии с международными документами, посвященными диагностике и лечению заболеваний сердца, на фоне которых развилось повышение давления в легочной артерии: Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ХСН (2016) [17], Рекомендациями ЕОК по периоперационной оценке сердечно-сосудистой системы и сопровождению пациентов перед некардиохирургическими вмешательствами (2014) [12], Национальными рекомендациями по периоперационному ведению пациентов с патологией клапанного аппарата сердца (2018) [2]. На этапе предоперационной подготовки особенно важна роль консультации терапевта и/или кардиолога. На основе выполненного обследования эти специалисты проводят оценку выраженности проявлений ХСН или гемодинамической значимости порока сердца. Полученные данные служат основой для принятия решения о возможности выполнения плановой операции или о необходимости дообследования, кроме того, результаты предоперационной оценки влияют на определение такти-

ки медикаментозной подготовки к предстоящему вмешательству [2, 6, 12].

Основная цель предоперационной медикаментозной подготовки – устойчивое лечение заболевания сердца, ставшего причиной ЛГ 2г. Это предполагает терапию ХСН в соответствии с современными общепризнанными принципами – комбинацию диуретиков, ингибиторов АПФ, бета-блокаторов [17]. Использование этого подхода позволяет достаточно эффективно контролировать пассивную ЛГ. Так, по данным, полученным в НМИЦ им. В. А. Алмазова, настойчивая терапия диуретиками, ингибиторами АПФ и бета-блокаторами способствовала тому, что у 31% кандидатов на трансплантацию сердца уровень ДЗЛА был ниже 15 мм рт. ст.

Необходимо помнить о том, что у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, даже на стадии формирования активного прекапиллярного компонента противопоказано назначение вазодилататоров малого круга, таких как силденафил, простаноиды или антагонисты эндотелина I (класс рекомендаций III), что обусловлено отрицательными результатами ряда многоцентровых исследований [8]. Патологическим обоснованием запрета на использование этих препаратов при ЛГ 2г считается положение, согласно которому при снижении ЛСС увеличивается объемная нагрузка на поврежденный ЛЖ, что может привести к декомпенсации сердечной недостаточности.

Терапия декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца. В ряде случаев характерные для основного заболевания, требующего хирургического лечения, патофизиологические сдвиги (болевого синдром, нарушения волеического статуса, инфекция) закономерно усугубляют течение ХСН, вплоть до ее острой декомпенсации. У пациентов с ЛГ 2г в периоперационном периоде наиболее вероятным клиническим сценарием декомпенсации является прогрессирование легочной венозной гипертензии, связанной с ростом давления в ЛП и последующим развитием кардиогенного отека легких [17]. О росте давления в ЛП можно судить по величине ДЗЛА и ряду эхокардиографических показателей (форма и размер ЛП, трансмитральный кровоток, доплерографические характеристики потока в легочных венах, увеличение систолического давления в легочной артерии).

Терапия кардиогенного отека легких предполагает на первом этапе коррекцию нарушений газообмена с последующим применением венозных вазодилататоров и диуретиков. Коррекция гипоксемии необходима при снижении SaO₂ менее 90% [17]. Для этой цели может быть использована ингаляция кислорода, в случае неэффективности – перевод пациента на неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР или ViРАР. Если при использовании этих мер не удастся поддержать PaO₂ более 60 мм рт. ст. и

PaCO_2 менее 50 мм рт. ст., показаны интубация трахеи и перевод пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Необходимо помнить о том, что при ИВЛ поддержание положительного давления в конце выдоха не только улучшает газообмен, но и снижает гиперволемию малого круга. При выборе вазодилататоров предпочтение должно отдаваться препаратам с преимущественным воздействием на венозное русло. С этой целью могут быть назначены нитроглицерин или изосорбида динитрат в дозе 0,3–1,5 мкг/кг в 1 мин. Возможно болюсное введение изосорбида динитрата в дозе 250 мкг под контролем артериального давления. В случаях, когда кардиогенный отек легких развивается на фоне нормального или сниженного артериального давления и недостаточной производительности сердца, необходимо назначение инотропных препаратов. В этих клинических ситуациях предпочтение необходимо отдать добутамину, учитывая его воздействие как на β_1 -, так и на β_2 -адренорецепторы, или левосимендану, принимая во внимание его способность снижать ДЗЛА и ДЛА.

Обеспечение интраоперационного периода у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца. Общая анестезия может проводиться как в варианте тотальной внутривенной, так и комбинированной анестезии на основе ингаляционных галогенсодержащих анестетиков, поскольку в настоящее время нет убедительных данных в пользу того или иного метода [6, 12, 13]. Важно помнить о необходимости поддержания адекватной гемодинамики, отдавая предпочтение медленной индукции и избегая использования высоких поддерживающих дозировок гипнотиков. В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о преимуществах эпидуральной и спинальной анестезии перед общей при некардиохирургических вмешательствах у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [6, 12]. Необходимо помнить об опасности применения спинальной и эпидуральной анестезии у пациентов с ЛГ 2г на фоне тяжелого аортального или митрального стеноза ввиду фиксированного характера сердечного выброса и возможности фатальных нарушений гемодинамики в ответ на характерную для регионарной анестезии вазоплегию [2].

Высокая вероятность развития выраженных интраоперационных нарушений гемодинамики и аритмий делает актуальным применение расширенного мониторинга у пациентов с ЛГ 2г на фоне выраженной ХСН или тяжелых гемодинамически значимых пороков сердца. Дополнительные методы наблюдения должны представлять информацию о производительности сердца, своевременно оповещать об объемной перегрузке желудочков и МКК, позволять судить о гемодинамической значимости аритмий. С этой точки зрения до анестезии необходимо рассмотреть целесообразность использования инвазивного мониторинга артериального давления,

катетеризации центральной вены и измерения ЦВД, катетеризации легочной артерии [2, 17].

Учитывая основные факторы, ведущие к декомпенсации пациентов с ЛГ 2г, во время анестезии необходимо избегать увеличения преднагрузки, так как это может вызвать гиперволемию и объемную перегрузку малого круга с развитием интерстициального или альвеолярного отека легких. При анестезиологическом обеспечении вмешательств у пациентов с заболеваниями клапанного аппарата тактика интраоперационного управления гемодинамикой во многом определяется конкретным видом порока и должна рассматриваться индивидуально. Более подробную информацию на эту тему можно получить в международных и национальных рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с патологией клапанного аппарата [2, 6, 12].

Послеоперационный период некардиохирургических вмешательств у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца. Необходимо выделить следующие ключевые положения в обеспечении раннего послеоперационного периода у пациентов с ЛГ 2г: 1) адекватный состоянию больного мониторинг; 2) поддержание стабильной гемодинамики, при необходимости продолжение начатой в операционной интенсивной терапии синдрома малого сердечного выброса и кардиогенного отека легких; 3) предупреждение гиперволемии и перегрузки сердца преднагрузкой; 4) достижение эффективной аналгезии; 5) предупреждение гипотермии; 6) по возможности скорейшее возобновление дооперационной базисной терапии ХСН.

У пациентов с выраженной ЛГ на фоне ХСН и тяжелых пороков сердца после вмешательств промежуточного и высокого риска кардиальных осложнений желательно продолжать мониторинг гемодинамики в течение 24 ч. Крайне важно понимать, что вследствие комплексного характера нарушений сердечно-сосудистой системы при оценке состояния у этих больных недостаточно опираться на клинические показатели и уровень артериального давления. Интегральными маркерами адекватности гемодинамики в данных случаях служат показатели доставки и потребления кислорода. Об ухудшении состояния свидетельствует снижение SvO_2 менее 65% или менее дооперационных значений. В пользу декомпенсации будет говорить уровень лактата более 2 ммоль/л и дальнейшее повышение этого показателя.

У пациентов с ЛГ на фоне ХСН со сниженной ФВЛЖ или выраженной митральной недостаточностью особое внимание следует уделять предупреждению гиперволемии и объемной перегрузки сердца и малого круга. В послеоперационном периоде необходимо не только стремиться к поддержанию нулевого жидкостного баланса, но и попытаться компенсировать гиперволемию, допущенную на этапе вмешательства. Для решения этой задачи можно использовать постоянную инфузию фуросемида в

дозе 1–5 мг/ч. О развитии перегрузки малого круга и риске декомпенсации будут свидетельствовать появление интерстициального застоя на рентгенограмме легких и ЭхоКГ-признаки, такие как рост ДЛА_{сист.}, увеличение степени регургитации на трех-

створчатом и митральном клапанах, увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ. В случае появления этих признаков необходимо начать вышеописанную интенсивную терапию кардиогенного отека легких.

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. Баутин А. Е., Яковлев А. С., Зашашиников С. В. и др. Сравнение гемодинамических эффектов ингаляционного илопроста и оксида азота при назначении пациентам с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 12. – С. 97–103.
2. Заболотских И. Б., Баутин А. Е., Баялиева А. Ж. и др. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей патологией клапанного аппарата сердца. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2018. Электронный документ: <http://far.org.ru/recommendation>
3. Bacal F, de Freitas A. F., Moreira L. F. et al. Validation of a cutoff value on echo Doppler analysis to replace right heart catheterization during pulmonary hypertension evaluation in heart transplant candidates // *Transplant. Proc.* – 2010. – Vol. 42. – P. 535–538.
4. Berthelot E., Bauer F., Eicher J. C. et al. Pulmonary hypertension in chronic heart failure: definitions, advances, and unanswered issues // *ESC Heart Failure.* – 2018. – Vol. 5. – P. 755–763.
5. Callahan W. E., Amoroso C. S. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 117–119.
6. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D. et al. ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of cardiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 77–137.
7. Fonarow G. C. The treatment targets in acute decompensated heart failure // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 2. – P. 7–12.
8. Galie N., Humbert M., Vachiery J. L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 67–119.
9. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure // *JACC.* – 2001. – Vol. 37. – P. 183–188.
10. Guazzi M., Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease // *Eur. Respir. Rev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 338–346.
11. Kjaergaard J., Akkan D., Iversen K. K. et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – P. 1146–1150.
12. 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. Heart J.* – 2014. – Vol. 14. – P. 2383–2431.
13. Landoni G., Fochi O., Bignami E. et al. Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A metaanalysis of randomized controlled studies on clinically relevant endpoints // *HSR Proc. Intens. Care Cardiovasc. Anesth.* – 2009. – Vol. 1. – P. 34–43.
14. Lestar M., Gunnarsson L., Lagerstrand L. et al. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 458 Trendelenburg position // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 113. – P. 1069–1075.
15. Miller W., Grill D., Borlaug B. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure // *JACC: Heart Failure.* – 2013. – Vol. 1. – P. 290–299.
16. Morrell N., Adnot S., Archer S. et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 20–31.

REFERENCES

1. Bautin A.E., Yakovlev A.S., Zayashnikov S.V. et al. Comparison of hemodynamic effects of inhaled iloprost and nitric oxide when prescribed to patients with pronounced left ventricular systolic dysfunction. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2017, no. 12, pp. 97–103. (In Russ.)
2. Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Bayaliev A.Zh. et al. *Perioperatsionnoe vedenie patsientov s soputstvuyushey patologiyey klappannogo apparata serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii.* [Peri-operative management of patients with concurrent cardiac valve disorders. Clinical recommendations]. Obshcherossiyskaya Obschestvennaya Organizatsiya Federatsiya Anesteziologov i Reanimatologov Publ., 2018, Epub., Available: <http://far.org.ru/recommendation>
3. Bacal F, de Freitas A.F., Moreira L.F. et al. Validation of a cutoff value on echo Doppler analysis to replace right heart catheterization during pulmonary hypertension evaluation in heart transplant candidates. *Transplant. Proc.*, 2010, vol. 42, pp. 535–538.
4. Berthelot E., Bauer F., Eicher J.C. et al. Pulmonary hypertension in chronic heart failure: definitions, advances, and unanswered issues. *ESC Heart Failure*, 2018, vol. 5, pp. 755–763.
5. Callahan W.E., Amoroso C.S. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1992, vol. 327, pp. 117–119.
6. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, pp. 77–137.
7. Fonarow G.C. The treatment targets in acute decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2001, vol. 2, pp. 7–12.
8. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, 2016, vol. 37, pp. 67–119.
9. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *JACC*, 2001, vol. 37, pp. 183–188.
10. Guazzi M., Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.*, 2012, vol. 21, pp. 338–346.
11. Kjaergaard J., Akkan D., Iversen K.K. et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2007, vol. 99, pp. 1146–1150.
12. 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. Heart J.*, 2014, vol. 14, pp. 2383–2431.
13. Landoni G., Fochi O., Bignami E. et al. Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A metaanalysis of randomized controlled studies on clinically relevant endpoints. *HSR Proc. Intens. Care Cardiovasc. Anesth.*, 2009, vol. 1, pp. 34–43.
14. Lestar M., Gunnarsson L., Lagerstrand L. et al. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 458 Trendelenburg position. *Anesth. Analg.*, 2011, vol. 113, pp. 1069–1075.
15. Miller W., Grill D., Borlaug B. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2013, vol. 1, pp. 290–299.
16. Morrell N., Adnot S., Archer S. et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, vol. 54, pp. 20–31.

17. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et. al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 891–975.
18. Popescu W. M., Bell R., Duffy A. J. et. al. A pilot study of patients with clinically severe obesity undergoing laparoscopic surgery: evidence for impaired cardiac performance // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2011. – Vol. 25. – P. 943–949.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et. al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2451–2496.
17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et. al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.*, 2016, vol. 18, pp. 891-975.
18. Popescu W.M., Bell R., Duffy A.J. et. al. A pilot study of patients with clinically severe obesity undergoing laparoscopic surgery: evidence for impaired cardiac performance. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2011, vol. 25, pp. 943-949.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et. al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, pp. 2451-2496.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»,
194156, Санкт-Петербург, просп. Пархоменко, д. 15.

Баутин Андрей Евгеньевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий НИЛ
анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: abautin@mail.ru

Ксендикова Анастасия Викторовна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной
терапии № 2 кардиохирургического профиля.

Яковлев Андрей Сергеевич

заведующий отделением анестезиологии-реанимации
с палатами интенсивной терапии ЛРК № 1.

Маричев Александр Олегович

заведующий отделением анестезиологии-реанимации
с палатами интенсивной терапии № 7
кардиохирургического профиля, ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.

Абуталимова Написат Руслановна

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

Карпова Людмила Игоревна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной
терапии № 7 кардиохирургического профиля.

Радовский Алексей Максимович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной
терапии № 7 кардиохирургического профиля.

Осовских Виктор Васильевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.

FOR CORRESPONDENCE:

Almazov National Medical Research Center,
15, Parkhomenko Ave.,
St. Petersburg, 194156

Andrey E. Bautin

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head
of Anesthesiology and Intensive Care Research Laboratory,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: abautin@mail.ru

Anastasia V. Ksendikova

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department with Intensive Care Wards no. 2
for Cardiac Surgery.

Andrey S. Yakovlev

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
with LKR Intensive Care Wards no. 1.

Aleksandr O. Marichev

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Intensive Care Wards no. 7 for Cardiac Surgery,
Assistant of Anesthesiology and Intensive
Care Department.

Napisat R. Abutalimova

Resident of Anesthesiology and Intensive
Care Department.

Lyudmila I. Karpova

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department with Intensive Care Wards no. 7
for Cardiac Surgery

Aleksey M. Radovsky

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department with Intensive Care Wards no. 7
for Cardiac Surgery

Viktor V. Osovskikh

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛОКАЛЬНО ВВОДИМЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ОПИОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Ю. А. КОЛЕСНИКОВ

Медицинский центр «Кордамед», г. Таллинн, Эстония

В обзоре представлены научные данные литературы о серьезных побочных эффектах широко применяемых для лечения острой и хронической боли нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и опиоидных анальгетиков. С целью уменьшения частоты появления побочных эффектов в клинической практике используют пероральные комбинации НПВС и опиоидов. К сожалению, эффективность и безопасность этих комбинаций также не отвечают современным требованиям к анальгетикам. Локальное применение НПВС и опиоидов является одним из альтернативных методов лечения, который позволит уменьшить дозу системно вводимых препаратов. Периферические механизмы играют ключевую роль в системной му-опиоидной анальгезии. Использование этих механизмов в создании обезболивающих препаратов открывает многообещающие перспективы в лечении острой и хронической боли.

Ключевые слова: НПВС, опиоиды, побочные эффекты, периферические механизмы, топикал

Для цитирования: Колесников Ю. А. Перспективы использования комбинации локально вводимых нестероидных противовоспалительных средств и опиоидов в лечении боли периферического генеза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-41-47

PROSPECTS OF USING A COMBINATION OF LOCALLY INJECTED NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND OPIOIDS IN PERIPHERAL PAIN MANAGEMENT

YU. A. KOLESNIKOV

Kordamed AS, Tallinn, Estonia

The article reviews scientific literature on serious side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioid analgesics widely used to treat acute and chronic pain. In order to reduce the incidence of side effects in clinical practice, oral combinations of NSAIDs and opioids are used. Unfortunately, the efficacy and safety of these combinations also do not meet contemporary requirements for analgesics. Local use of NSAIDs and opioids is one of the alternatives, which will reduce the dose of systemically administered drugs. Peripheral mechanisms play a key role in systemic mu-opioid analgesia. The use of these mechanisms when developing medication for pain relief offers promising prospects in the treatment of acute and chronic pain.

Key words: NSAIDs, opioid, side effects, peripheral mechanisms, topical

For citations: Kolesnikov Yu.A. Prospects of using a combination of locally injected non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in peripheral pain management. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 41-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-41-47

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее широко применяемых фармакологических препаратов в лечении острых и особенно хронических болевых синдромов. К сожалению, недостаточно контролируемое потребление НПВС приводит к появлению многочисленных легких и серьезных побочных эффектов. Так, по данным L. Laine, только в США в 2000 г. было выписано более 111 400 000 рецептов на НПВС [12, 13]. Кроме того, ежегодно в США продается более 30 млрд таблеток безрецептурных препаратов этой группы, таких как ибупрофен, аспирин и напроксен [4, 37]. Современные технологии позволяют регистрировать, накапливать и анализировать медицинскую информацию. Благодаря этому побочные эффекты НПВС, в том числе и серьезные, хорошо известны. Наиболее распространенными и опасными среди них являются желудочно-кишечные кровотечения и сердечно-сосудистые осложнения, часто приводящие к летальным исходам [1, 5, 25, 37]. В этих исследованиях показано, что желудочно-кишечное кровотечение или перфорированная язва явились причиной хирургического вмеша-

тельства или летального исхода у 32% больных с хронической болью, которые принимали различные комбинации НПВС [17, 26, 27].

Появление в конце 90-х годов селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике, казалось, решит проблему серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Действительно, количество случаев изъязвлений слизистой желудка и последующих кровотечений уменьшилось, но резко возросло количество летальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [38]. Также долго считалось, что классические НПВС не обладают токсичными эффектами на сердечно-сосудистую систему. Однако, по данным общенационального эпидемиологического исследования, проведенного в Дании с 1996 по 2016 г., были получены неутешительные результаты. M. Schmid et al. (2018) показали, что длительный прием диклофенака у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (коронарный атеросклероз, гипертония, аритмия) увеличивал риск появления инфаркта миокарда или инсульта мозга у этих больных на 50% по сравнению с теми,

кто не принимал этот препарат. Ибупрофен, напроксен и парацетамол увеличивали риск появления инфаркта миокарда или инсульта на 20% [23]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время клинико-эпидемиологические данные не позволяют выявить выраженных преимуществ между селективными и неселективными ингибиторами циклооксигеназы 1 и 2 в контексте безопасности лечения.

Опиоидные мю-анальгетики широко применяют в клинической практике для лечения в первую очередь послеоперационной боли и болевого синдрома у онкологических больных. Но с конца 90-х годов мю-опиодные анальгетики, особенно морфин и оксикодон пролонгированного действия, стали использовать для лечения болевого синдрома и у неонкологических больных. Начиная с 2008 г. в США их использование приобрело характер эпидемии. Так, в 2015 г. было выписано более 190 млн рецептов на опиоидные анальгетики, что, естественно, привело к увеличению числа осложнений, госпитализаций и смертности от передозировки опиоидов [8, 16, 29].

Именно в первую очередь вопросами безопасности объясняются появление и широкое внедрение в клиническую практику методов накожного (топикал) введения НПВС и локальных анестетиков в форме кремов, мазей, гелей и спреев [3, 39]. Другое перспективное направление – использование опиоидных анальгетиков с периферическими механизмами действия. Опиоидные мю- и дельта-рецепторы также локализируются на периферических окончаниях – на тонкомиелиновых А-, дельта- и в основном на немиелиновых кожных С-сенсорных волокнах и соответствующих периферических нейронах задних ганглий [35]. На уровне периферических нейронов и нервных окончаний морфин модулирует активность в основном двух подтипов ванилоидных (TRPM3, TRPM1) рецепторов, расположенных на тех же внутрикожных аксонах, что и мю-рецепторы, и которые возбуждаются при интенсивном (более 50°C) термическом стимулировании кожи [35]. В доклинических исследованиях установлено, что повышение синтеза опиоидных рецепторов зависит от продолжительности воспаления. Показано, что повышение связывания мю-опиоидов с рецепторами в периферических нейронах обусловлено как увеличением числа нейронов, экспрессирующих эти рецепторы, так и увеличением их количества в нейронах; при этом химическое средство опиоидных агонистов к рецепторам оставалось неизменным. Количество мю-рецепторов на внутрикожных нервных окончаниях также увеличивается во время продолжительного воспаления, что, несомненно, играет роль в усилении эффективности локально вводимых морфина и мю-пептида DAMGO. Эти доклинические доказательства исключительной важности периферических механизмов локальной мю-опиоидной анальгезии являются основанием для будущего использования метода в клинике.

Для фармакотерапии хронической боли, особенно в повседневной амбулаторной практике,

по-прежнему необходимы доступные анальгетики с хорошим соотношением эффективность/переносимость. Лечение слабой боли не представляет серьезной проблемы в амбулаторных условиях. Такая боль может быть купирована путем короткого курса монотерапии одним из легкодоступных неопиоидных анальгетиков (парацетамол, НПВС), назначаемых с учетом индивидуальных особенностей пациента. При боли от умеренной до сильной интенсивности задача усложняется ввиду необходимости подключения опиоидного анальгетика. В этом аспекте для широкой врачебной практики представляет интерес анальгетик залдиар («Грюненталь», Германия), содержащий в одной таблетке комбинацию фиксированной дозы парацетамола (325 или 650 мг) и трамадола (37,5 или 75 мг). В США у 1 197 пациентов было выполнено исследование эффективности и переносимости комбинации трамадол (75 мг)/парацетамол (650 мг) в сравнении с аналогичной дозой каждого из этих анальгетиков по отдельности при острой зубной боли и хроническом болевом синдроме (боль в спине, остеоартрит) [24]. По качеству и продолжительности (5,03 ч) анальгезии комбинация этих препаратов соответствует эффективности ибупрофена в дозе 400 мг и значительно превосходит трамадол в дозе 75 мг, парацетамол в дозе 650 мг и плацебо. Однако частота появления побочных эффектов и их интенсивность (тошнота – 23%, рвота – 21%, головокружение – 5%) сравнима с показателями в группе исследования трамадола в чистом виде [24], т. е. переносимость комбинации препаратов (трамадола и парацетамола) была такой же, как и одного трамадола. В другой, достаточно широко применяемой в клинике комбинации препаратов кодеина и парацетамола метаанализ выявил лишь незначительное повышение эффективности при комбинированном их применении по сравнению с монотерапией парацетамолом. Как отмечают авторы, такое усиление эффективности не оказалось клинически значимым [41].

Способность при локальном применении НПВС уменьшать потребность в системно назначаемых средствах очень важна для пожилых людей, у которых прием системных НПВС ограничивается рядом сопутствующих заболеваний и более высоким риском появления осложнений. Избежать полностью системных нежелательных эффектов позволяет монотерапия локально вводимыми НПВС. При этом способе введения создается повышенная концентрация препарата в месте воспаления, но в общий кровоток поступает лишь незначительное количество действующего вещества [32]. Как известно, кожа представляет барьер, через который в системный кровоток проникает только ограниченное количество фармакологических препаратов и токсинов. Химические компоненты локально действующих препаратов в первую очередь сталкиваются на своем пути с роговым слоем (stratum corneum) эпидермиса, который является основным барьером для трансдермальных форм препаратов. Он состоит из

плотного и неструктурированного слоя кератиноцитов без ядра («мертвые» клетки), окруженных билипидным слоем. Толщина слоя колеблется от 10 до 20 мк. Расстояние от рогового слоя до нервных окончаний и нервных подкожных сплетений, где в основном локализируются антиноцицептивные системы, такие как опиоидные рецепторы или натриевые каналы, составляет 80–150 мк [2, 9, 18, 33]. Препараты достигают этих мишеней в основном пассивной диффузией, по градиенту концентрации. Еще одним важным условием для трансдермального проникновения является молекулярная масса вещества. Через кожу могут проникать вещества, молекулярная масса которых не превышает 500 Да [2]. Большинство НПВС и других препаратов, применяемых для локальной терапии, отвечают этому требованию: молекулярная масса диклофенака составляет 296 Да, ибупрофена – 206 Да, кетопрофена – 254 Да, морфина – 285 Да, метадона – 309 Да. Другим не менее важным фактором, способствующим ускорению прохождения препаратов через роговой слой и их накоплению в максимальной близости к внутрикожным мишеням, является правильный выбор кожных пенетрантов. Повышенная таким образом внутри эпидермиса концентрация препаратов характеризуется более сильным и продолжительным анальгезирующим действием.

В преclinical работе мы исследовали взаимодействие между локально (топикал) вводимыми НПВС (ибупрофеном и диклофенаком) и мю-опиоидами (морфином, метадоном, гидрокодом). Целью этого комбинированного подхода является использование препаратов с различными антиноцицептивными механизмами действия и, таким образом, максимально возможного усиления анальгетической активности и продолжительности эффекта. Другой целью был поиск оптимальной комбинации лауриновой кислоты и пропиленгликоля, способствующей более быстрому трансдермальному проникновению опиоидов и НПВС к местам фармакологического действия [10]. В лабораторных экспериментах оценивали эффективность проникновения препаратов во внутренние структуры кожи простым по исполнению и достоверным с научной точки зрения методом – фармакодинамическим (т. е. по силе действия препаратов). Пропиленгликоль является широко используемым трансдермальным пенетрантом для многих препаратов [10]. В наших экспериментах добавление лауриновой кислоты к пропиленгликолю резко улучшало проникновение морфина, измеряемое как ЭД₅₀ препарата. Наблюдали значительное, 19-кратное, усиление силы действия морфина, 7-кратное усиление действия лидокаина и метадона, а также 4-кратное усиление действия диклофенака и ибупрофена при использовании термической модели боли у животных. При исследовании продолжительности действия препаратов, в зависимости от комбинации кожных пенетрантов, различия были еще более очевидными. Добавление лауриновой

кислоты к пропиленгликолю увеличивало продолжительность действия опиоидов в 3 раза [10]. Таким образом, правильное сочетание гидрофильной и гидрофобной фаз в геле резко улучшает растворение и транспортировку препаратов к местам действия и тем самым значительно уменьшает вводимую дозу опиоидов, локальных анестетиков и НСВС.

Модель термического стимулирования широко применяется при исследовании антиноцицептивной активности опиоидов и местных анестетиков, и нечувствительность этого метода к системно (подкожно) вводимым НПВС хорошо известна из многочисленных данных литературы [11, 40]. В ранних исследованиях мы также не регистрировали в этой модели боли анальгетическую активность системно вводимых НПВС (ибупрофен, аспирин, напроксен, кеторолак) [40]. Добавление к ибупрофену и напроксену, но не к аспирину и кеторолаку, небольшой дозы гидрокодона и оксикодона резко усиливало анальгетическое действие опиоидов [40]. Ибупрофен не потенцировал анальгетический эффект других тестируемых опиоидов в этой модели боли. Так, статистически значимо не менялись ЭД₅₀ метадона, морфина, леворфанола и фентанила после добавления к опиоидам ибупрофена [40]. Такое селективное взаимодействие между системно вводимыми опиоидами и НПВС создает дополнительные трудности в выборе оптимальной комбинации препаратов для клинических исследований. В противоположность этому, накожное введение НПВС радикально меняло ответную реакцию на термическое стимулирование [6]. В наших лабораторных экспериментах показано, что S-ибупрофен (активный энантиомер рацемического ибупрофена) и диклофенак, вводимые накожно, продуцируют дозозависимую и налоксон-нечувствительную анальгезию, с ЭД₅₀, соизмеримой с ЭД₅₀ опиоидов и локальных анестетиков. При комбинированном, совместном введении НПВС и опиоидов наблюдали взаимное усиление действия препаратов с наиболее выраженным синергичным эффектом у метадона и диклофенака [10]. Молекулярный механизм обезболивающих эффектов НПВС в этой парадигме еще предстоит уточнить. Однако можем предположить, исходя из наших и данных литературы, что внутрикожные подтипы термочувствительных рецепторов (TRPV_{1,3}) могут быть вовлечены в механизмы анальгезии после накожного введения S-ибупрофена и диклофенака [28]. Действительно, активация TRPV₁-рецепторов посредством термической стимуляции индуцирует образование простагландинов и также высвобождает другие провоспалительные медиаторы. Хорошо известно, что S-ибупрофен и диклофенак являются неселективными ингибиторами циклооксигеназы-1 (COX-1) и циклооксигеназы-2 (COX-2) и что ингибирование синтеза простагландинов в коже, вероятно, будет способствовать антиноцицептивным эффектам [34]. В других исследованиях показано, что диклофенак вызывает периферические анальгетические эффек-

ты путем активации L-аргинин-NO-cGMP-калиевых каналов [21]. С. R. Tonussi и S. H. Ferreira продемонстрировали, что местное введение диклофенака, но не индометацина, в месте повреждения ткани приводит к анальгетическому эффекту и что этот эффект может быть блокирован локальным введением ингибиторов синтеза оксида азота или cGMP [30].

Молекулярные механизмы синергетического эффекта между мю-опиоидами, диклофенаком и S-ибупрофеном не изучены. Возможно, это является отражением взаимодействия различных периферических механизмов. Морфин и метадон являются сильными агонистами мю-опиоидных рецепторов, тогда как диклофенак и S-ибупрофен – неселективными ингибиторами COX-1 и COX-2. Можно предположить, что усиление анальгетического эффекта комбинации НПВС и опиоида является результатом совместного действия, направленного на уменьшение ноцицептивной проводимости в периферических нейронах. Известно, что простагландин E₂ является основным простагландином в коже, который после возбуждения рецепторов TRPV₁ усиливает высвобождение вещества P и CGRP из ноцицептивных нейронов [20, 22, 28, 36]. Таким образом, эти антиноцицептивные системы являются мишенью диклофенака и метадона, воздействуя на которые комбинация препаратов оказывает сильный и продолжительный анальгетический эффект. На основании полученных лабораторных результатов и данных литературы выбраны и оптимизированы дозы диклофенака и метадона с целью тестирования их эффективности и безопасности в экспериментальной модели боли у людей.

С позиций современной клинической медицины болевые синдромы в зависимости от их этиопатогенеза принято условно разделять на ноцицептивные, невропатические и психогенные. При хронических болевых синдромах чаще всего отмечается смешанный вариант боли с наличием в клинической картине ноцицептивного и невропатического элементов. Применение монотерапии одним анальгетиком неэффективно, а эскалация дозы препарата приводит к непереносимым побочным эффектам. Поэтому и возникает необходимость в создании комбинации анальгетиков, взаимно усиливающих обезболивающий эффект при минимальном появлении побочных осложнений.

В лабораторных исследованиях мы показали, что топикал-комбинация диклофенака и метадона является наиболее эффективной в подавлении боли термического генеза. Метадон представляет собой рацемическую смесь. L-метадон является сильным агонистом мю-опиоидных рецепторов, D-метадон – умеренным антагонистом NMDA-рецепторов, тогда как диклофенак является одним из сильных неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и эффективным модулятором TRPV₃-рецепторов, ответственных за проведение ноцицептивной термической информации [19].

Как известно, хронический болевой синдром клинически проявляется постоянной болью различной интенсивности и повышенной чувствительностью к тактильным стимулам. Целью наших рандомизированных, двойных слепых, перекрестных и плацебо контролируемых исследований была проверка гипотезы, что комбинация диклофенака и метадона (дикломет) эффективно уменьшает интенсивность боли, аллодинию и гипералгезию после интрадермального введения капсаицина – сильного активатора подтипов ванилоидных TRPV_{1,3} и глутаматных рецепторов [14, 15, 31]. Другой целью являлось исследование безопасности введения дикломета.

Средний возраст обследуемых составлял $26,0 \pm 5,6$ года, масса тела $86,0 \pm 14,7$ кг и рост $183,0 \pm 6,1$ см. Ни у одного из них не было зарегистрировано аллодинии или механической гипералгезии до введения капсаицина. У исследуемых контрольной группы сразу после введения капсаицина появлялась сильная ($9,2 \pm 0,9$ по визуальной аналоговой шкале) боль жгучего характера в месте инъекции, интенсивность которой спонтанно уменьшалась в течение минуты до $7,4 \pm 1,6$. Предварительная кожная аппликация 0,2%-ного дикломета уменьшала интенсивность боли после интрадермального введения капсаицина до $6,4 \pm 0,4$ ($p = 0,022$). Предварительно вводимый 0,2%-ный дикломет, по сравнению с плацебо, статистически значимо уменьшал общую площадь аллодинии после введения капсаицина ($3,50 \pm 6,55$ см² и $8,29 \pm 10,98$ см² соответственно) ($p = 0,03$) [15]. Максимальное действие дикломета продолжалось 60 мин и затем уменьшалось, вероятно, в результате снижения внутрикожной концентрации препаратов. Зона механической гипералгезии тоже была уменьшена ($16,41 \pm 17,21$ см²) по сравнению с плацебо группой ($19,33 \pm 20,11$ см²), но это различие не достигало статистически значимого значения ($p = 0,56$) [15].

Центральные побочные эффекты, такие как тошнота, головокружение и седация, регистрировались в течение 2 ч после аппликации дикломета. Интенсивность побочных эффектов определена по шкале: (0) отсутствуют, (1) легкие, (2) средние и (3) тяжелые. Различия в частоте появления побочных эффектов анализировали с использованием теста χ^2 . Анализ не выявил статистически значимых различий в частоте появления центральных побочных эффектов между исследуемыми группами [15]. Отсутствие классических центральных побочных эффектов, таких как эйфория, седация и тошнота, часто наблюдаемых после системного приема опиоидов, значительно увеличивает терапевтический индекс дикломета, что, несомненно, является важным моментом для использования геля при лечении боли периферического генеза.

Таким образом, гипотеза об эффективности и безопасности применения топикал-комбинации диклофенака и метадона подтверждается этим исследованием. Способ, с помощью которого были получены результаты (рандомизированное, двойное

слепое, перекрестное и плацебо контролируемое исследование), относится к наиболее достоверным методам, применяемым в клинических исследованиях. Общеизвестно, что основой доказательной медицины являются именно такие клинические исследования, результаты которых затем служат материалом для систематизированного обзора, метаанализа и разработки на их основе клинических руководств (рекомендаций). При анализе научной литературы мы не нашли данных о нахождении применения комбинации опиоида и НПВС в клинических условиях. Что касается местного (топикал) применения только диклофенака или только опиоидов при лечении хронической боли периферического генеза, то результаты этих исследований противоречивы и обладают низкой доказательной базой [7, 20].

Таким образом, на периферии опиоидная и неопиоидная системы функционируют как единая антиноцицептивная система, одновременно воз-

действуя на которую малыми дозами анальгетиков можно вызвать сильный и длительный обезболивающий эффект. Использование этих механизмов в создании анальгетических препаратов открывает многообещающие перспективы в лечении острой и хронической боли. Особенно это актуально при лечении нейропатической боли периферического генеза. В настоящее время лечение хронической нейропатической боли, проявляющейся в основном в наличии гиперчувствительности к небольшим стимулам, не приносит ощутимых результатов. Проведенные клинические трансляционные исследования убедительно демонстрируют эффективность дикломета (диклофенак и метадон) в лечении экспериментальной аллодинии и гипералгезии. Отсутствие центральных побочных эффектов значительно увеличивает терапевтический индекс дикломета, что делает его исключительно привлекательным при лечении боли периферического происхождения.

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. Armstrong C. P., Blower A. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration // *Gut.* – 1987. – Vol. 28, № 5. – P. 527–532.
2. Brown M. B., Hanpanitcharoen M. N., Martin G. P. An in vitro investigation into the effect of glycosaminoglycans on the skin partitioning and deposition of NSAIDs // *Int. J. Pharm.* – 2001. – Vol. 28, № 225. – P. 113–121.
3. Brown M. B., Martin G. P., Jones S. A. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects // *Drug Delivery.* – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 175–187.
4. Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 104, № 5. – P. 413–421.
5. Cryer B., Kimmey M. B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 105, № 1. – P. 20–30.
6. Dogrul A., Gülmez S. E., Deveci M. S. et al. The local antinociceptive actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the mouse radiant heat tail-flick test // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 4. – P. 927–932.
7. Gallagher R. E., Arndt D. R., Hunt K. L. Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases // *Clin. J. Pain.* – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 190–192.
8. <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
9. Karlsson P. I., Möller A. T., Jensen T. S. et al. Epidermal nerve fiber length density estimation using global spatial sampling in healthy subjects and neuropathy patients // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 186–192.
10. Kolesnikov Y. A., Söritsa D. Analgesic synergy between topical opioids and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the mouse model of thermal pain // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 28, № 1–3. – P. 126–133.
11. Kolesnikov Y. A., Wilson R. S., Pasternak G. W. The synergistic analgesic interactions between hydrocodone and ibuprofen // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97, № 6. – P. 1721–1723.
12. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120, № 3. – P. 594–606.
13. Laine L., Yang H., Chang S. C. et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, № 8. – P. 1190–1195.

REFERENCES

1. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut.*, 1987, vol. 28, no. 5, pp. 527-532.
2. Brown M.B., Hanpanitcharoen M.N., Martin G.P. An in vitro investigation into the effect of glycosaminoglycans on the skin partitioning and deposition of NSAIDs. *Int. J. Pharm.*, 2001, vol. 28, no. 225, pp. 113-121.
3. Brown M.B., Martin G.P., Jones S.A. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Delivery*, 2006, vol. 13, no. 3, pp. 175-187.
4. Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, 1998, vol. 104, no. 5, pp. 413-421.
5. Cryer B., Kimmey M.B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, 1998, vol. 105, no. 1, pp. 20-30.
6. Dogrul A., Gülmez S.E., Deveci M.S. et al. The local antinociceptive actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the mouse radiant heat tail-flick test. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 104, no. 4, pp. 927-932.
7. Gallagher R.E., Arndt D.R., Hunt K.L. Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases. *Clin. J. Pain*, 2005, vol. 21, no. 2, pp. 190-192.
8. <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
9. Karlsson P.I., Moller A.T., Jensen T.S. et al. Epidermal nerve fiber length density estimation using global spatial sampling in healthy subjects and neuropathy patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2013, vol. 72, no. 3, pp. 186-192.
10. Kolesnikov Y. A., Söritsa D. Analgesic synergy between topical opioids and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the mouse model of thermal pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 28, no. 1-3, pp. 126-133.
11. Kolesnikov Y.A., Wilson R.S., Pasternak G.W. The synergistic analgesic interactions between hydrocodone and ibuprofen. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 97, no. 6, pp. 1721-1723.
12. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*, 2001, vol. 120, no. 3, pp. 594-606.
13. Laine L., Yang H., Chang S.C. et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 107, no. 8, pp. 1190-1195.

14. LaMotte R. H., Lundberg L. E., Torebjörk H. E. Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin // *J. Physiol.* – 1992. – Vol. 448. – P. 749–764.
15. Larsen I. M., Drewes A. M., Olesen A. The effect of a combination of diclofenac and methadone applied as gel in a human experimental pain model – a randomized, placebo-controlled trial // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2018. – Vol. 123, № 2. – P. 188–192.
16. Martins S. S., Segura L. E., Santaella-Tenorio J. et al. Prescription opioid use disorder and heroin use among 12–34 year-olds in the United States from 2002 to 2014 // *Addict Behav.* – 2017. – Vol. 65. – P. 236–241.
17. Masclee G. M., Valkhoff V. E., Coloma P. M. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 147, № 4. – P. 784–792.
18. McCarthy B. G., Hsieh S. T., Stocks A. et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 1848–1855.
19. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G. et al. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation // *Data Brief*. – 2016 – Vol. 13, № 6. – P. 668–673.
20. Olesen A. E., Andresen T., Staahl C. et al. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 722–729.
21. Ortiz M. I., Granados-Soto V., Castañeda-Hernández G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2003 – Vol. 76, № 1. – P. 187–195.
22. Papworth J., Colville-Nash P., Alam C. et al. The depletion of substance P by diclofenac in the mouse // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 325, № 2–3. – P. R1–R2.
23. Schmidt M., Sorensen H. T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies // *BMJ*. – 2018. – Vol. 4. – P. 362–372.
24. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen // *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* – 2003. – Vol. 28. – P. 13–17.
25. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System // *Am. J. Ther.* – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 115–121.
26. Singh G., Rosen R. D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective – 1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 51, № 3. – P. 8–16.
27. Smalley W. E., Griffin M. R. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 25, № 2. – P. 373–396.
28. Southall M. D., Li T., Gharibova L. S. et al. Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 304, № 1. – P. 217–222.
29. Stevens J. P., Wall M. J., Novack L. et al. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 12. – P. 1803–1809.
30. Tonussi C. R., Ferreira S. H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization // *Eur. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 14, № 251 (2–3). – P. 173–179.
31. Torebjörk H. E., Lundberg L. E., LaMotte R. H. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans // *J. Physiol.* – 1992. – Vol. 448. – P. 765–780.
32. Tsai J. C., Lin C. Y., Sheu H. M. et al. Noninvasive characterization of regional variation in drug transport into human stratum corneum in vivo // *Pharm. Res.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 632–638.
33. Wang L., Hilliges M., Jernberg T. et al. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin // *Cell Tissue Res.* – 1990. – Vol. 261, № 1. – P. 25–33.
34. Warner T. D., Mitchell J. A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, № 7. – P. 790–804.
35. Wenk H. N., Brederson J. D., Honda C. N. Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95, № 5. – P. 2083–2097.
36. Wenk H. N., Honda C. N. Immunohistochemical localization of delta opioid receptors in peripheral tissues // *J. Comp. Neurol.* – 1999. – Vol. 408, № 4. – P. 567–579.
37. Wolfe M. M., Lichtenstein D. R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 17, № 24. – P. 1888–1899.
14. LaMotte R.H., Lundberg L.E., Torebjörk H.E. Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J. Physiol.*, 1992, vol. 448, pp. 749-764.
15. Larsen I.M., Drewes A.M., Olesen A. The effect of a combination of diclofenac and methadone applied as gel in a human experimental pain model – a randomized, placebo-controlled trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2018, vol. 123, no. 2, pp. 188-192.
16. Martins S.S., Segura L.E., Santaella-Tenorio J. et al. Prescription opioid use disorder and heroin use among 12–34 year-olds in the United States from 2002 to 2014. *Addict Behav.*, 2017, vol. 65, pp. 236-241.
17. Masclee G.M., Valkhoff V.E., Coloma P.M. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 2014, vol. 147, no. 4, pp. 784-792.
18. McCarthy B.G., Hsieh S.T., Stocks A. et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*, 1995, vol. 45, pp. 1848-1855.
19. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G. et al. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data Brief*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 668-673.
20. Olesen A.E., Andresen T., Staahl C. et al. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. *Pharmacol. Rev.*, 2012, vol. 64, no. 3, pp. 722-729.
21. Ortiz M.I., Granados-Soto V., Castañeda-Hernández G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2003, vol. 76, no. 1, pp. 187-195.
22. Papworth J., Colville-Nash P., Alam C. et al. The depletion of substance P by diclofenac in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, vol. 325, no. 2-3, pp. R1–R2.
23. Schmidt M., Sorensen H.T., Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*, 2018, vol. 4, pp. 362-372.
24. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur. J. Anaesthesiol., suppl.* 2003, vol. 28, pp. 13-17.
25. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *Am. J. Ther.*, 2000, vol. 7, no. 2, pp. 115-121.
26. Singh G., Rosen R.D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective – 1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *J. Rheumatol.*, 1998, vol. 51, no. 3, pp. 8-16.
27. Smalley W.E., Griffin M.R. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1996, vol. 25, no. 2, pp. 373-396.
28. Southall M.D., Li T., Gharibova L.S. et al. Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, vol. 304, no. 1, pp. 217-222.
29. Stevens J.P., Wall M.J., Novack L. et al. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, no. 12, pp. 1803-1809.
30. Tonussi C.R., Ferreira S.H. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, vol. 14, no. 251 (2-3), pp. 173-179.
31. Torebjörk H.E., Lundberg L.E., LaMotte R.H. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J. Physiol.*, 1992, vol. 448, pp. 765-780.
32. Tsai J.C., Lin C.Y., Sheu H.M. et al. Noninvasive characterization of regional variation in drug transport into human stratum corneum in vivo. *Pharm. Res.*, 2003, vol. 20, no. 4, pp. 632-638.
33. Wang L., Hilliges M., Jernberg T. et al. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res.*, 1990, vol. 261, no. 1, pp. 25-33.
34. Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.*, 2004, vol. 18, no. 7, pp. 790-804.
35. Wenk H.N., Brederson J.D., Honda C.N. Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin. *J. Neurophysiol.*, 2006, vol. 95, no. 5, pp. 2083-2097.
36. Wenk H.N., Honda C.N. Immunohistochemical localization of delta opioid receptors in peripheral tissues. *J. Comp. Neurol.*, 1999, vol. 408, no. 4, pp. 567-579.
37. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1999, vol. 17, no. 24, pp. 1888-1899.

38. Wright J. M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs // *CMAJ*. – 2002. – Vol. 12, № 10. – P. 1131–1137.
39. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022122s006lbl.pdf
40. Zelcer S., Kolesnikov Y., Kovalyshyn I. et al. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Brain. Res.* – 2005. – Vol. 8, № 1–2. – P. 151–156.
41. Zhang W. Y., Li Wan P. A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a meta-analysis // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 1996. – Vol. 21, № 4. – P. 261–282.
38. Wright J.M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ*, 2002, vol. 12, no. 10, pp. 1131-1137.
39. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022122s006lbl.pdf
40. Zelcer S., Kolesnikov Y., Kovalyshyn I. et al. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain. Res.*, 2005, vol. 8, no. 1-2, pp. 151-156.
41. Zhang W.Y., Li Wan P.A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1996, vol. 21, no. 4, pp. 261-282.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Колесников Юрий Алексеевич

Медицинский центр «Кордамед»,
кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог, алголог.
Пярну мantee 80, Таллинн, Эстония.
E-mail: juri.kolesnikov@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Yury A. Kolesnikov

Kordamed AS, Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist
and Emergency Physician, Alcohologist.
Pärnu mnt 80, 10131 Tallinn, Estonia
Email: juri.kolesnikov@mail.ru



ОСОБЕННОСТИ УПРАВЛЕНИЯ МИОПЛЕГИЕЙ ПРИ ПОЛОСТНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ

В. Е. ГРУЗДЕВ, Е. С. ГОРОБЕЦ, В. В. КУЛАБУХОВ, А. А. МОРОЗОВА, М. А. АНИСИМОВ

ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, РФ

Двадцать одно клиническое наблюдение полостных онкологических операций у больных с сопутствующей myasthenia gravis объединяют использование «фармакологического дуэта» рокуроний – сугаммадекс и обязательный мониторинг нервно-мышечной проводимости. Во всех случаях операции проходили в условиях сочетанной анестезии севофлураном на фоне эпидуральной анальгезии малыми дозами ропивакаина, фентанила и адреналина. Во всех наблюдениях, кроме одного, когда продленная искусственная вентиляция легких была запланирована и обусловлена тяжестью операции, кровопотерей и гипотермией, удавалась надежно восстановить самостоятельное дыхание сразу после окончания операции. Наглядно показана необходимость индивидуального подхода к пациентам, страдающим myasthenia gravis, обусловленного различием в ее тяжести и степени компенсации. Особо подчеркнуто, что при субкомпенсированном течении возможна неполная эффективность сугаммадекса и тогда требуется дополнительное внутривенное введение антихолинэстеразных препаратов (два случая). Кроме того, у больных в тяжелом состоянии возможен диссонанс между «благополучным» TOF = 90% и клиническими проявлениями остаточной дыхательной недостаточности (один случай).

Ключевые слова: myasthenia gravis, полостные операции, рокуроний, сугаммадекс, TOF мониторинг, антихолинэстеразные препараты

Для цитирования: Груздев В. Е., Горобец Е. С., Кулабухов В. В., Морозова А. А., Анисимов М. А. Особенности управления миоплегией при полостных онкологических операциях у пациентов с миастенией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 48–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-48-54

SPECIFIC MANAGEMENT OF MYASTHENIA GRAVIS IN PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL CANCER SURGERIES

V. E. GRUZDEV, E. S. GOROBETS, V. V. KULABUKHOV, A. A. MOROZOVA, M. A. ANISIMOV

Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia

21 clinical cases of abdominal cancer surgery in patients with concomitant myasthenia gravis are combined with the use of the “pharmacological duet” of rocuronium – sugammadex and the mandatory monitoring of neuromuscular conduction. In all cases, surgery procedures were performed under combined anesthesia with sevoflurane and low-dose epidural ropivacaine + fentanyl + norepinephrine. In all cases, except one, when the mechanical ventilation was planned and determined by the severity of the operation, blood loss and hypothermia, it was possible to reliably restore the spontaneous breathing immediately after the end of the operation. The necessity of an individual approach to patients suffering from myasthenia gravis, due to the difference in its severity and degree of compensation, is clearly shown. It was especially emphasized that with subcompensated state, incomplete efficacy of sugammadex is possible and additional intravenous administration of anticholinesterase drugs may be required (2 cases). In addition, in severe myasthenia gravis, a discrepancy is possible between “safe” TOF = 90% and clinical signs of residual respiratory failure (1 case).

Keywords: myasthenia gravis, abdominal and thoracic surgery, rocuronium, sugammadex, TOF monitoring, anticholinesterase drugs

For citations: Gruzdev V.E., Gorobets E.S., Kulabukhov V.V., Morozova A.A., Anisimov M.A. Specific management of myasthenia gravis in patients undergoing abdominal cancer surgeries. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 48–54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-48-54

Myasthenia gravis (МГ) – аутоиммунное заболевание, при котором в организме вырабатываются антитела к ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, что приводит к уменьшению количества функционирующих рецепторов концевой пластинки и в конечном итоге – нарушению сокращения мышечного волокна. Клинически это вызывает утомляемость и нарастающую слабость скелетной мускулатуры вплоть до тяжелых, угрожающих жизни расстройств дыхания [2, 20]. Ежегодная заболеваемость МГ составляет от 5 до 30 случаев на 1 млн человек, а общую распространенность в популяции оценивают от 10 до 20 случаев на 100 000 населения [16].

Одна из главных проблем, возникающих у анестезиолога в случае сопутствующей МГ, – применение мышечных релаксантов. Классические руководства по анестезиологии предупреждают врача о чрезвычайно высокой чувствительности больных МГ к недеполяризующим миорелаксантам и, наоборот,

резистентности к миорелаксантам депольризующего действия [17]. Определенное влияние оказывает длительное поддерживающее лечение антихолинэстеразными препаратами. Стоит обратить внимание на то, что всего лишь 30% сохранившихся функционирующих ацетилхолиновых рецепторов обеспечивают надежную нервно-мышечную проводимость (НМП) без каких-либо клинических признаков [14]. Из этого следует, что даже незначительный неврологический дефицит – признак глубокого поражения нервно-мышечных синапсов, требующий очень внимательного подхода к обеспечению безопасности анестезии и предупреждению послеоперационных неврологических осложнений и дыхательных расстройств.

Течение миастении могут осложнить опасные кризы двух видов: миастенический и холинергический. Бдительность медицинского персонала, умение вовремя их диагностировать и начать правильное лечение во многом определяют течение послеоперационного периода.

Миастенический криз проявляется нарастающей мышечной слабостью и дыхательной недостаточностью. Его могут спровоцировать: респираторные инфекции, эмоциональный стресс, операция и т. д. Миастенический криз зачастую развивается ночью, во время сна. Для купирования требуется введение дополнительных доз ингибиторов холинэстеразы, оптимально – пиридостигмина. При отсутствии последнего можно использовать прозерин (неостигмин). Если состояние не улучшается, дополнительно вводят иммуноглобулины, проводят сеансы плазмафереза. При тяжелом или некупирующемся кризе приходится прибегать к искусственной вентилляции легких (ИВЛ) [4].

Холинергический криз обусловлен передозировкой ингибиторов холинэстеразы, что вызывает паралич мышц, внешне трудно отличимый от мышечной слабости при МГ. Отличия холинергического криза: повышенное слюноотделение, потливость, боли в животе, брадикардия, фасцикуляции мышц. Лечение включает введение атропина, при необходимости ИВЛ и, разумеется, отмену ингибиторов холинэстеразы до прекращения криза [4].

В нашей работе использовали классификацию миастении MGFA (табл. 1) [21].

В 1980 г. S. R. Leventhal et al. [13] была разработана шкала, предсказывающая вероятность дыхательных расстройств в послеоперационный период:

- 1) продолжительность заболевания миастенией более 6 лет (12 баллов);
- 2) заболевания органов дыхания в анамнезе, связанные с миастенической дыхательной дисфункцией (10 баллов);
- 3) доза пиридостигмина более 750 мг/сут в течение последних 48 ч перед операцией (8 баллов);
- 4) жизненная емкость легких менее 2,9 л (4 балла).

При оценке 10 баллов и выше авторы рекомендуют послеоперационную ИВЛ более 3 ч.

Учитывая давность этих рекомендаций, появление в нашем арсенале современных методов мони-

торинга, позволяющих точно определять степень НМП, новых фармакологических препаратов, позволило пересмотреть взгляды на стратегию миоплегии при оперативных вмешательствах.

На данный момент не существует консенсуса в отношении применения антихолинэстеразных препаратов перед операцией. Некоторые авторы рекомендуют их отменять вследствие возможного увеличения потребности в мышечных релаксантах, другие считают, что отмена антихолинэстеразных препаратов увеличивает риск развития респираторных нарушений [2, 4]. Все наши пациенты продолжали терапию антихолинэстеразными препаратами вплоть до дня оперативного вмешательства. Мы избегали назначения для премедикации препаратов бензодиазепинового ряда, так как они способны вызывать депрессию дыхания.

В современной анестезиологической практике существуют три подхода к анестезиологическому обеспечению оперативных вмешательств у пациентов с МГ.

При возможности предпочтительна регионарная анестезия. Чаще всего это применимо при операциях небольшого объема или на конечностях.

Однако если речь идет о полостных онкохирургических вмешательствах, только полноценная миоплегия позволяет создать адекватные условия хирургу, помогающие радикально удалить или резецировать пораженный орган и провести полноценную лимфодиссекцию – одну из важнейших составляющих абластики. В подобных случаях применяют один из двух подходов к обеспечению мышечной релаксации и неподвижности больного во время операции.

Первый – полный отказ от применения миорелаксантов периферического действия и создание миорелаксации мощными испаряющимися анестетиками, оптимально – севофлураном [12]. Мы полагаем собственным позитивным опытом таких анестезий вплоть до обеспечения высокотравматич-

Таблица 1. Классификация миастении MGFA

Table 1. MGFA classification of myasthenia gravis

Группа	Клинические формы
I	глазная форма
II A	легкая генерализованная форма
II B	легкая генерализованная форма + бульбарные расстройства
III генерализованная форма средней степени	
III A	доминирует слабость мышц конечностей / аксиальных мышц; может сопровождаться умеренной слабостью орофарингеальной мускулатуры
III B	доминирует слабость орофарингеальной мускулатуры; может также включать умеренно выраженное или эквивалентное вовлечение мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры
IV тяжелая генерализованная форма	
IV A	доминирует слабость мышц конечностей / аксиальных мышц; может сопровождаться менее выраженной слабостью орофарингеальной мускулатуры
IV B	доминирует слабость орофарингеальной мускулатуры; может также включать менее выраженное или эквивалентное поражение мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры
V	тяжелая хроническая форма с мышечной атрофией; требует ИВЛ

ных операций (цистопростатэктомия и удаление обширной опухоли средостения с резекцией обоих легких торакостернотомным доступом с раздельной интубацией бронхов). Нельзя не отметить, что в подобных случаях приходится прибегать к очень глубокому наркозу в диапазоне 2–3 МАК. Депрессия гемодинамики при такой анестезии неизбежна и требует специальных мер компенсации, что может быть неприемлемым у пациентов с низкими функциональными резервами системы кровообращения при выраженной гиповолемии и кровотечении.

Второй – использование недеполяризующих миорелаксантов, но в уменьшенных на 50–75% дозах. Важное условие – объективный мониторинг НМП, позволяющий титровать дозу миорелаксантов до достижения необходимого эффекта, что обеспечивает их безопасное использование. В конце оперативного вмешательства для устранения остаточного нервно-мышечного блока (НМБ) издавна применяют ингибиторы ацетилхолинэстеразы [3, 8, 18, 19, 22, 23]. Существенный недостаток метода – частая безуспешность декураризации, так как ацетилхолинэстераза у больных МГ уже максимально угнетена в результате длительного постоянного приема препаратов этой группы в виде поддерживающей терапии [4, 8, 25]. Кроме того, дополнительное введение антихолинэстеразных препаратов таким больным может спровоцировать развитие холинергического криза.

С появлением в арсенале анестезиолога сугаммадекса – надежного быстродействующего антидота аминостероидного миорелаксанта рокурония, появилась возможность сделать миоплегию управляемой и добиться быстрой реверсии НМБ, в том числе у больных с миастенией [4, 5, 7, 9, 10, 24]. Рекомендуемая доза сугаммадекса для пациентов с миастенией составляет 2–4 мг/кг [6].

С 2011 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» было выполнено 21 оперативное вмешательство по поводу злокачественных опухолей различной локализации у 18 пациентов с МГ. Демографические данные, характер сопутствующей патологии представлены в табл. 2, типы выполненных операций – в табл. 3.

Во всех наблюдениях использовали рокуроний и в 18 случаях по окончании операции прибегали к декураризации сугаммадексом. Анестезия проходила в условиях мониторинга НМП с контролем T_1 и TOF-методом акселерометрии или электромиографии с регистрацией на персональном компьютере.

Клинические наблюдения были сгруппированы по смысловым категориям: 1) пример пациентки с МГ умеренной тяжести, объективно не требовавшей снижения стандартной минимальной дозы рокурония при всех четырех операциях, которые она перенесла в течение 7 лет по поводу рака головки поджелудочной железы с периодическим метастазированием в печень; 2) случай, когда у пациентки с тяжелой сопутствующей патологией (IIA стадия МГ + морбидное ожирение) на фоне сочетанной анестезии с применением электромиографического мониторинга удалось выполнить безопасную экстубацию на операционном столе и избежать осложнений в послеоперационный период; 3) случай тяжелой МГ, поначалу протекавший гладко, осложнившийся развитием острой дыхательной недостаточности по недосмотру медицинского персонала; 4) два наблюдения тяжелой МГ, когда декураризация сугаммадексом оказалась недостаточно эффективной.

Клинические наблюдения № 1–4

Больная И., 58 лет, масса тела 67 кг, поступила с диагнозом: нейроэндокринный рак головки поджелудочной железы $T_2N_0M_1$, метастазы в печень. Сопутствующая патология: МГ, стадия IIA (MGFA). Постоянно принимает пиридостигмин (60 мг 3 раза в день). 24.04.2011 г. выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция в условиях сочетанной анестезии севофлураном на фоне эпидуральной анальгезии малыми дозами ропивакаина 2 мг/мл, фентанила 2 мкг/мл и адреналина 2 мкг/мл, принятой в нашей клинике, с применением обычных доз рокурония (0,6 мг/кг) из-за ED_{95} по данным

Таблица 3. Типы выполненных оперативных вмешательств

Table 3. Types of the performed surgery

Типы операций	n
Гастропанкреатодуоденальная резекция	1
Резекции печени	4
Тимэктомия	5
Удаление опухолей внутригрудной локализации, резекция легких	4
Нефрэктомия, резекция почек, простатэктомия	4
Экстирпация матки	2
Открытая биопсия образования в поджелудочной железе	1
Всего	21

Таблица 2. Структура тяжести миастении и предоперационный прием антихолинэстеразных препаратов (n = 17)

Table 2. The structure of myasthenia gravis severity and pre-operative administration of anticholinesterase drugs (n=17)

Возраст, лет (mediana, min-max)	Стадия МГ (%)	Предоперационный прием пиридостигмина (%)	Продолжительность операций
58 (18–81)	I – 11,1% IIA – 16,7% IIB – 27,7% IIIA – 16,7% IVB – 5,6%	IIB – 40% IIIA – 50% IIIB – 100% IVB – 100%	3–6 ч

акселерометрии, не дававшей достаточного эффекта ($T_1 = 40\%$). Восстановление НМП в конце операции было спонтанным, но потребовалась 5-ч ИВЛ, показанием к которой были объем и травматичность вмешательства, интраоперационная кровопотеря, гипотермия.

17.10.2011 г. этой же больной выполнена лапаротомия, резекция 6-го и 7-го сегментов печени в условиях сочетанной анестезии по той же схеме. Миоплегия рокурением 0,6 мг/кг. Поддержание миоплегии болюсами рокурения по 0,15 мг/кг. Продолжительность операции 2 ч, кровопотеря 1 000 мл. Экстубация на операционном столе через 2 мин после введения сугаммадекса 1,5 мг/кг при $TOF > 90\%$ (рис. 1).

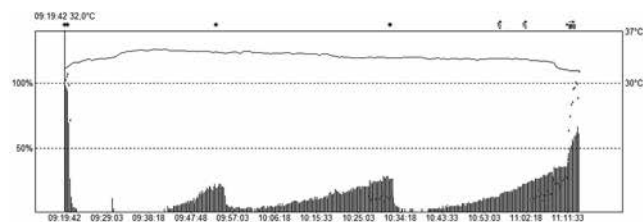


Рис. 1. Динамика изменения показателей НМП в течение операции в клиническом наблюдении № 2

Fig. 1. Changes in neuromuscular conduction during surgery in clinical case 2

17.01.2013 г. вновь операция: резекция 5-го сегмента печени, удаление очага опухоли из брыжейки тонкой кишки. Интубационная доза рокурения – 0,6 мг/кг, поддержание – 0,15 мг/кг при $T_1 \geq 25\%$. Введение 3 мг/кг сугаммадекса обеспечило адекватное восстановление НМП и экстубацию на операционном столе после 2 ч операции (рис. 2). Дыхательных расстройств не было.

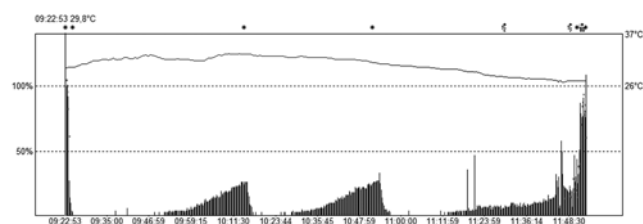


Рис. 2. Динамика изменения показателей НМП в течение операции в клиническом наблюдении № 3

Fig. 2. Changes in neuromuscular conduction during surgery in clinical case 3

Наконец 06.12.2018 г. той же пациентке выполнена атипичная резекция печени. Интубационная доза рокурения составила 0,6 мг/кг, поддержание – 0,08 мг/кг при $T_1 \geq 25\%$. Операция в условиях сочетанной анестезии, продолжительность – 3,5 ч. Через 5 мин после введения 3,4 мг/кг сугаммадекса восстановление НМП с $TOF = 26\%$ до $TOF = 94\%$. Пациентка экстубирована на операционном столе. В послеоперационный период дыхательных осложнений не было.

Данное наблюдение наглядно иллюстрирует многократное применение одного и того же анестезиологического подхода к больной с умеренно тяжелой МГ и повторными травматичными операциями в области гепатобилиопанкреатической зоны в течение более 7 лет.

Клиническое наблюдение № 5

Больная Ф., 58 лет, поступила 17.05.2012 г. с диагнозом: рак яичника. Сопутствующая патология: МГ I ст. по MGFA. Сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, гипертоническая болезнь 2-й ст., высокого риска.

23.05.2012 г. произведена экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. Методика анестезии – сочетанная. В отличие от предыдущей пациентки, мониторинг НМП указал на необходимость снижения интубационной дозы рокурения до 0,35 мг/кг, поддерживающей – до 0,1 мг/кг при $T_1 \geq 25\%$. После 2 ч операции применение 2,3 мг/кг сугаммадекса позволило экстубировать больную на операционном столе и избежать дыхательных осложнений (рис. 3).

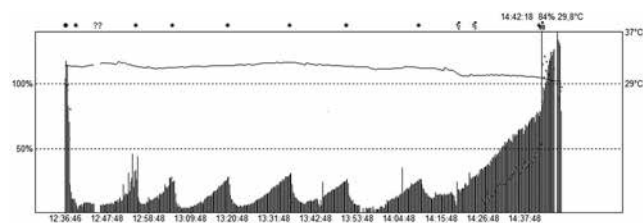


Рис. 3. Динамика изменения показателей НМП в течение операции в клиническом наблюдении № 5

Fig. 3. Changes in neuromuscular conduction during surgery in clinical case 5

Клиническое наблюдение № 6

Не во всех случаях обошлось без осложнений. Пациентка Ф. 60 лет поступила в клинику с диагнозом: рак щитовидной железы ($T_4M_0N_0$), состояние после тиреоидэктомии в 1990 г., гамма-терапии, послеоперационный гипопаратиреоз в стадии компенсации; рак тела матки ($T_{2-3}M_0N_x$).

Сопутствующая патология: инсулинопотребный сахарный диабет 2-го типа, компенсированный, морбидное ожирение (ИМТ 40,4 кг/м²); тяжелая артериальная гипертензия. Миастения, тяжелая генерализованная форма, IIIA ст. по MGFA. Страдает миастенией 7 лет. Получает поддерживающую терапию пиридостигмином. Иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном, цитостатическая – азатиоприном. Сохраняются эпизоды расходящегося косоглазия, слабость и утомляемость мышц шеи. Бульбарных нарушений нет. Тяжелая, субкомпенсированная МГ, морбидное ожирение и жизненная емкость легких 2,04 л предполагали вероятность продленной ИВЛ в ранний послеоперационный период.

1.10.2012 г. лапаротомия, экстирпация матки с придатками в условиях сочетанной анестезии, по-

добной вышеописанной. Учитывая субкомпенсацию миастении, интубировали трахею после введения рокурония в дозе ED_{95} , что составило 25 мг (0,24 мг/кг), поддерживающая доза 0,05 мг/кг.

Длительность анестезии 130 мин. По окончании операции восстановилось сознание. С целью реверсии остаточной миоплегии ввели 200 мг (1,9 мг/кг) сугаммадекса. Через 5 мин восстановилось адекватное самостоятельное дыхание. Экстубация при TOF = 100% (рис. 4). В отличие от предыдущих случаев, вместо акселерометрии использовали электромиографию. С помощью программы «I-Collect» с монитора GE S/5 данные перенесены на персональный компьютер. Считается, что при нервно-мышечных заболеваниях электромиография точнее [24].

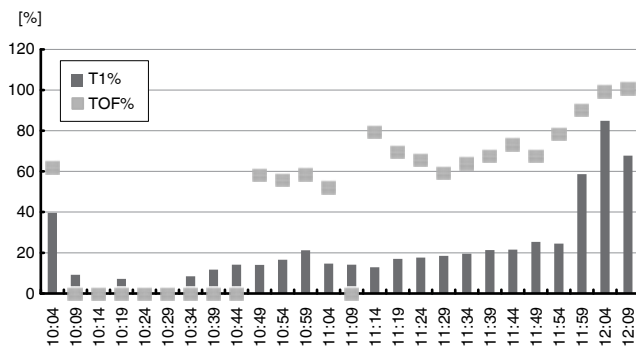


Рис. 4. Динамика изменения показателей НМП в течение операции в клиническом наблюдении № 6

Fig. 4. Changes in neuromuscular conduction during surgery in clinical case 6

Первые 17 ч после операции состояние больной оставалось стабильным, соответствовало сроку и объему перенесенной операции, дыхание было адекватным. Наступил срок очередного приема пиридостигмина, что было упущено пациенткой и персоналом отделения реанимации. В течение часа развился миастенический криз, проявившийся нарастающей общей мышечной слабостью и дыхательной недостаточностью, потребовавшей интубации трахеи и продленной ИВЛ в течение 4 сут. Проведена терапия иммуноглобулинами с положительным эффектом.

Еще два наблюдения заслуживают особого внимания, ибо они продемонстрировали ограниченные возможности декураризации сугаммадексом у некоторых больных с тяжелой формой МГ (IIIА). В обоих случаях сугаммадекс давал отчетливый, но неполный эффект.

Клиническое наблюдение № 7

Пациентка В., 30 лет, масса тела 70 кг, рост 165 см, диагноз: тимоме В2, сопутствующая патология – МГ IIIА стадии, базисная терапия: пиридостигмин 270 мг/сут, метилпреднизолон 32 мг/сут. Операция: тимомэктомия с резекцией перикарда и левой плечеголовной вены. Интубация трахеи после введения 20 мг рокурония (0,3 мг/кг = ED_{95} , руководствуясь данными мониторинга НМП) оказалась

затруднительной, доза миорелаксанта увеличена до 35 мг, что позволило достичь показателя T_1 менее 10%. По окончании операции продолжительностью 5 ч, проходившей в условиях сочетанной анестезии, введено 200 мг (3 мг/кг) сугаммадекса на фоне TOF = 60%, но это привело к увеличению TOF только до 75% в течение 20 мин, введено 3 мг пиридостигмина внутривенно, TOF достиг 80% через 5 мин. Пациентка не отмечала клинических признаков затруднений при дыхании атмосферным воздухом, реагировала на интубационную трубку и была экстубирована. Дыхательных расстройств в ранний послеоперационный период не было.

Клиническое наблюдение № 8

Больная У., 48 лет, масса тела 96 кг, рост 170 см, диагноз: тимоме В3 с вращением в перикард, правое легкое, диссеминация по плевре справа, состояние после тимэктомии и резекции средней доли правого легкого 5 мес. ранее. Сопутствующая патология – МГ IIIА стадии, базисная терапия: метилпреднизолон 64 мг внутрь через день. Операция: торакотомия справа, удаление метастазов с плевры. Проведена сочетанная анестезия, интубация трахеи после введения 30 мг рокурония (0,3 мг/кг = ED_{95}). После окончания операции, продолжавшейся около 3 ч, введено 200 мг (2 мг/кг) сугаммадекса на фоне TOF = 45%. Через 2 мин практически полное восстановление НМП (TOF > 90%), но клинически отмечаются мышечная слабость, невозможность удержания головы над подушкой более 1 с. Пациентка жалуется на нехватку воздуха. Введено внутривенно 3 мг пиридостигмина, через 5 мин симптомы мышечной слабости полностью регрессировали, больная экстубирована. Впоследствии дыхательных расстройств не было.

Обсуждение

Среди 18 пациентов были двое с легким течением МГ (стадии I и IIВ), у которых после относительно непродолжительных вмешательств наступило спонтанное восстановление НМП до TOF > 90% без применения сугаммадекса. В 18 случаях сугаммадекс применяли (у одной больной при 3 операциях из 4). В одном случае у этой пациентки прибегли к продленной ИВЛ по обстоятельствам операции (см. выше). У нее же в 3 случаях доза рокурония не отличалась от рекомендуемой инструкцией для здоровых людей. Попытка начать с уменьшенной до ED_{95} (0,3 мг/кг) была, но показатель акселерометра T_1 = 40% заставил увеличить дозу до стандартного минимума 0,6 мг/кг. Вероятно, это объясняется тем, что течение МГ не было тяжелым и полностью компенсировалось приемом пиридостигмина 180 мг/сут. Во время последующих трех операций анестезиологи это учли и использовали полную дозу рокурония. В наблюдениях № 5 и № 6, исходя из тяжести течения МГ и достигнутой в процессе ее лечения лишь субкомпенсации, доза миорелаксанта составила примерно ED_{95} , что со-

ответствует рекомендациям для случаев патологии нервно-мышечного синапса [11, 14, 15]. Разумеется, во всех случаях использовали постоянный мониторинг как уровня миоплегии, так и степени ее восстановления.

В подавляющем большинстве наблюдений (18 из 21) с целью реверсии НМБ вводили сугаммадекс в дозе от 2 до 4 мг/кг (в зависимости от степени восстановления НМП). Это создавало условия для экстубации на операционном столе в 16 случаях из 18. В двух наблюдениях при тяжелом субкомпенсированном течении МГ потребовалось дополнительное введение 3 мг пиридостигмина, так как введение одного сугаммадекса не обеспечило достаточно безопасных условий для экстубации (в одном случае по данным ТОФ, в другом – клинически).

Наблюдения наглядно показывают пути действия анестезиолога при необходимости проведения анестезии при полостных операциях значительного объема у больных с МГ различной тяжести. «Фармакологический дуэт» рокурония и сугаммадекса намного упростил решение проблемы безопасности

и управляемости анестезии при сопутствующей МГ. Вторая важная составляющая безопасности – прецизионный мониторинг НМП, желательно путем электромиографии, хотя акселерометрия также возможна. В то же время при тяжелом, субкомпенсированном течении МГ анестезиологу следует считаться с высокой вероятностью неполного восстановления НМП путем инактивации рокурония сугаммадексом. В этих случаях может помочь дополнительное внутривенное введение антихолинэстеразных препаратов, желательно пиридостигмина, который в виде ампульного раствора пока в России ограниченно доступен. Следует также учитывать, что даже электромиографические данные ТОФ могут не полностью совпадать с клиникой, которая всегда должна играть ведущую роль в лечении больных в тяжелом состоянии. Снижение частоты развития послеоперационных осложнений, особенно у пациентов с минимальными дыхательными резервами, напрямую зависит от длительности ИВЛ в послеоперационный период [1]. Примененные нами методики намечают пути решения этой важнейшей задачи.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер А. П. Дыхательная недостаточность. – М.: Медицина. – 1989. – С. 237–241.
2. Abel M., Eisenkraft J. B. Anesthetic implication of myasthenia gravis // *Mountsinai J. Med.* – 2002. – Vol. 69, № 1–2. – P. 31–37.
3. Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis // *Canad. J. Anaesthesiol.* – 1992. – Vol. 39. – P. 476–486.
4. Blichfeldt-Lauridsen L., Hansen B. D. Anesthesia and myasthenia gravis. Review Article // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – Vol. 56. – P. 17–22.
5. Chihiro Shingu, Taichi Nishida et al. Sugammadex is Safe and effective for patients with myasthenia gravis // *Anesth. Clinic. Res.* – 2011. – Vol. 2. – Is. 2. URL: <https://www.omicsonline.org/sugammadex-is-safe-and-effective-for-patients-with-myasthenia-gravis-2155-6148.1000122.php?aid=114>
6. de Boer H. D., Shields M. O., Booij L. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: A case series of 21 patients and review of the literature // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 31. – Issue 12. – P. 715–721.
7. de Boer H. D., van Egmond J., Driessen J. J. et al. Sugammadex in patients with myasthenia gravis: correspondence // *Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 65. – P. 653.
8. Eisenkraft J. B., Book W. J., Papatestas A. E. et al. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: A dose response study // *Can. J. Anaesth.* – 1990. – Vol. 37. – P. 301–306.
9. Gritti P., Sgarzi M., Carrara B. et al. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – Vol. 56. – P. 66–75.
10. Haes A. D., Proost J. H., Kuks J. B. M. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamics modeling of rocuronium in myasthenic patients is improved by taking into account the number of unbound acetylcholine receptors // *Anesthesia and Analgesia*. – 2002. – Vol. 95. – P. 588–596.
11. Hübler M., Litz R. J., Albrecht D. M. Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2000. – Vol. 17. – P. 325–328.
12. Kiran U., Choudhury M., Saxena N. et al. Sevoflurane as a sole anaesthetic agent for myasthenia gravis // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2000. – Vol. 44. – P. 351–353.

REFERENCES

1. Zilber A.P. *Dykhatel'naya nedostatochnost*. [Respiratory failure]. Moscow, Meditsina Publ., 1989, pp. 237–241.
2. Abel M., Eisenkraft J.B. Anesthetic implication of myasthenia gravis. *Mountsinai J. Med.*, 2002, vol. 69, no. 1–2, pp. 31–37.
3. Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis. *Canad. J. Anaesthesiol.*, 1992, vol. 39, pp. 476–486.
4. Blichfeldt-Lauridsen L., Hansen B.D. Anesthesia and myasthenia gravis. Review Article. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2012, vol. 56, pp. 17–22.
5. Chihiro Shingu, Taichi Nishida et al. Sugammadex is Safe and effective for patients with myasthenia gravis. *Anesth. Clinic. Res.*, 2011, vol. 2, is. 2, URL: <https://www.omicsonline.org/sugammadex-is-safe-and-effective-for-patients-with-myasthenia-gravis-2155-6148.1000122.php?aid=114>
6. de Boer H.D., Shields M.O., Booij L. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: A case series of 21 patients and review of the literature. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2014, vol. 31, issue 12, pp. 715–721.
7. de Boer H.D., van Egmond J., Driessen J.J. et al. Sugammadex in patients with myasthenia gravis: correspondence. *Anaesthesia*, 2010, vol. 65, pp. 653.
8. Eisenkraft J.B., Book W.J., Papatestas A.E. et al. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: A dose response study. *Can. J. Anaesth.*, 1990, vol. 37, pp. 301–306.
9. Gritti P., Sgarzi M., Carrara B. et al. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2012, vol. 56, pp. 66–75.
10. Haes A.D., Proost J.H., Kuks J.B.M. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamics modeling of rocuronium in myasthenic patients is improved by taking into account the number of unbound acetylcholine receptors. *Anesthesia & Analgesia*, 2002, vol. 95, pp. 588–596.
11. Hübler M., Litz R.J., Albrecht D.M. Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2000, vol. 17, pp. 325–328.
12. Kiran U., Choudhury M., Saxena N. et al. Sevoflurane as a sole anaesthetic agent for myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2000, vol. 44, pp. 351–353.

13. Leventhal S.R., Orkin F.K., Hirsh R. A. Prediction of the Need for Postoperative Mechanical Ventilation in Myasthenia Gravis // *Anesthesiology*. – 1980. – Vol. 53. – P. 26–30.
14. Maselli R. A. Pathophysiology of myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome // *Neurol. Clin.* – 1994. – Vol. 12. – P. 285–303.
15. Masters O. W., Bagshaw O. N., Anaesthetic considerations in paediatric myasthenia gravis, review article // *Autoimmune Diseases*. – 2011. – Vol. 2011.
16. Michael K. H., Silvestri N. J. Generalized Myasthenia Gravis. classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology // *Neurol. Clin.* – 2018. – Vol. 36. – P. 253–260.
17. Miller R. D. Miller's Anesthesia, 6th edition. New York, Elsevier/Churchill Livingstone. – 2004. – P. 1255–1281.
18. Nilsson E., Meretoja O. A. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis // *Anesthesiology*. – 1990. – Vol. 73. – P. 28–32.
19. Paterson I. G., Hood J. R., Russel S. H. et. al. Mivacurium in the myasthenic patient // *Br. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 73. – P. 494–498.
20. Phillips L. H. The epidemiology of myasthenia gravis // *Neurol. Clin.* – 1994. – Vol. 12. – P. 263–271.
21. Savchenko M., Wendt G. K., Prince S. L. et al. Video-assisted thymectomy for myasthenia gravis: an update of a single institution experience // *Eur. J. Cardiothor. Surgery*. – 2002. – Vol. 22. – P. 978–983.
22. Seigne R. D., Scott R. P. Mivacurium chloride and myasthenia gravis // *Br. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 72. – P. 468–469.
23. Smith C. E., Donati F., Bevin D. R. Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis // *Can. J. Anaesth.* – 1989. – Vol. 36. – P. 402–406.
24. Unterbuchner C., Fink H., Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis // *Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 65. – P. 302–305.
25. Wainwright A. P., Brodrick P. M. Suxamethonium in myasthenia gravis // *Anaesthesia*. – 1987. – Vol. 42. – P. 950–957.
13. Leventhal S.R., Orkin F.K., Hirsh R.A. Prediction of the Need for Postoperative Mechanical Ventilation in Myasthenia Gravis. *Anesthesiology*, 1980, vol. 53, pp. 26-30.
14. Maselli R.A. Pathophysiology of myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. *Neurol. Clin.*, 1994, vol. 12, pp. 285-303.
15. Masters O.W., Bagshaw O.N., Anaesthetic considerations in paediatric myasthenia gravis, review article. *Autoimmune Diseases*, 2011, vol. 2011.
16. Michael K.H., Silvestri N.J. Generalized Myasthenia Gravis. classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurol. Clin.*, 2018, vol. 36, pp. 253-260.
17. Miller R.D. Miller's Anesthesia, 6th edition. New York, Elsevier. Churchill Livingstone. 2004, pp. 1255-1281.
18. Nilsson E., Meretoja O.A. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology*, 1990, vol. 73, pp. 28-32.
19. Paterson I.G., Hood J.R., Russel S.H. et. al. Mivacurium in the myasthenic patient. *Br. J. Anaesth.*, 1994, vol. 73, pp. 494-498.
20. Phillips L.H. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol. Clin.*, 1994, vol. 12, pp. 263-271.
21. Savchenko M., Wendt G.K., Prince S.L. et al. Video-assisted thymectomy for myasthenia gravis: an update of a single institution experience. *Eur. J. Cardiothor. Surgery*, 2002, vol. 22, pp. 978-983.
22. Seigne R.D., Scott R.P. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br. J. Anaesth.*, 1994, vol. 72, pp. 468–469.
23. Smith C.E., Donati F., Bevin D.R. Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can. J. Anaesth.*, 1989, vol. 36, pp. 402-406.
24. Unterbuchner C., Fink H., Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 2010, vol. 65, pp. 302-305.
25. Wainwright A.P., Brodrick P.M. Suxamethonium in myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 1987, vol. 42, pp. 950-957.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.

Груздев Вадим Евгеньевич

кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог
высшей квалификационной категории, заведующий
отделением анестезиологии-реанимации.
E-mail: vadimgru@yandex.ru

Горобец Евгений Соломонович

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник, анестезиолог-реаниматолог
высшей квалификационной категории.
E-mail: egorobets@mail.ru

Кулабухов Владимир Витальевич

кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог,
заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: vkulabukhov@gmail.com

Морозова Александра Антоновна

анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: schwarze_491@mail.ru

Анисимов Михаил Александрович

анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной
категории.
E-mail: anisimovma1978@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Blokhin Russian Oncology Research Center,
23, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478

Vadim E. Gruzdev

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency
Physician of Superior Merritt, Head of Anesthesiology and
Intensive Care Department.
Email: vadimgru@yandex.ru

Evgeny S. Gorobets

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher, Anesthesiologist and Emergency Physician
of Superior Merritt.
Email: egorobets@mail.ru

Vladimir V. Kulabukhov

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency
Physician, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: vkulabukhov@gmail.com

Aleksandra A. Morozova

Anesthesiologist and Emergency Physician
Email: schwarze_491@mail.ru

Mikhail A. Anisimov

Anesthesiologist and Emergency Physician
of Superior Merritt.
Email: anisimovma1978@gmail.com



ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНЫЙ КРИЗ

Е. Г. ГАВРИЛОВА, К. Н. ХРАПОВ

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

Гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз является редким и потенциально опасным для жизни проявлением первичного гиперпаратиреοза. Представлен случай лечения 66-летней пациентки, у которой после нейрохирургического вмешательства развился гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз. При целенаправленной диагностике с помощью компьютерной томографии была выявлена эктопически расположенная аденома паращитовидной железы. Консервативная терапия оказалась неэффективной, что обусловило необходимость выполнения хирургического вмешательства – торакоскопического удаления аденомы. На этом примере рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению данного состояния.

Ключевые слова: гиперкальциемия, гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз, интенсивная терапия

Для цитирования: Гаврилова Е. Г., Храпов К. Н. Гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 55-62. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-55-62

HYPERCALCEMIC HYPERPARATHYROID CRISIS

E. G. GAVRILOVA, K. N. KHRAPOV

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

Hypercalcemic hyperparathyroid crisis is a rare and potentially life threatening manifestation of primary hyperparathyroidism. The article describes a clinical case of a 66-year old female patient who developed hypercalcemic hyperparathyroid crisis after neurosurgical intervention. Computed tomography used for targeted diagnostics detected parathyroid adenoma of the ectopic localization. The conservative therapy failed and the surgery was indicated - thoracoscopic excision of adenoma. This clinical case illustrates the contemporary approaches to diagnostics and management of this disorder.

Key words: hypercalcemia, hypercalcemic hyperparathyroid crisis, intensive care

For citations: Gavrilova E.G., Khrapov K.N. Hypercalcemic hyperparathyroid crisis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 55-62. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-55-62

Гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз (ГГК) является редким, угрожающим жизни осложнением первичного гиперпаратиреοза (ПГП) [5]. Единого общепризнанного определения гиперкальциемического криза в настоящее время не существует, при этом известно, что повышение уровня сывороточного кальция более 3,75 ммоль/л, как правило, связано с быстрым нарушением функционирования нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта и с развитием острой почечной недостаточности. Это чрезвычайная ситуация, которая требует агрессивной медикаментозной терапии и раннего хирургического вмешательства. Без соответствующего лечения летальность при развитии ГГК может достигать 100% [7, 26].

Гиперкальциемия, обычно компенсированная, наиболее часто наблюдается при ПГП, приеме витамина Д, злокачественных опухолях различной локализации, вырабатывающих паратиреокрин-подобные вещества. Менее часто она встречается при тиреотоксикозе, состояниях, индуцированных лекарственной терапией (тиазидные диуретики, литий, эстрогены и антиэстрогены, андрогены, витамин А), саркоидозе, туберкулезе. Кроме того, гиперкальциемия может наблюдаться при длительной иммобилизации, рабдомиолизе, заболеваниях почек и т. д. Однако гиперкальциемический криз в большинстве случаев наблюдается именно при ПГП, который обычно развивается при единичной, реже при множественных аденомах или гиперплазии околощитовидных желез [12, 13, 31]. Причиной ПГП и

ГГК может быть также карцинома паращитовидной железы (4,5%) [13].

В основном ПГП обнаруживается случайно при проведении лабораторных тестов, при этом клинические проявления часто не выражены. Одновременное повышение концентраций плазменного кальция и паратгормона фактически доказывает паратиреοидную природу заболевания. При первой манифестации ПГП гиперкальциемический криз развивается редко. Мы столкнулись с такой ситуацией и представляем клинический случай развития тяжелого криза при первой манифестации ПГП у пациентки с паратиреοидной аденомой, которой выполняли нейрохирургическое вмешательство.

Описание клинического случая

Пациентка П. 66 лет поступила в стационар 03.10.2018 г. в экстренном порядке в связи с декомпенсацией сахарного диабета 2-го типа, с выраженной артериальной гипертензией. Из анамнеза известно, что она страдала сахарным диабетом более 10 лет на фоне ожирения 3-й ст., в течение последних 3 лет получала инсулинотерапию. При поступлении в стационар уровень глюкозы в крови составлял более 20 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 9,90%. Пациентка была госпитализирована в отделение терапевтического профиля, где на фоне проводимой терапии достигнута отчетливая положительная динамика в ее состоянии. Однако при дополнительном обследовании, по данным компьютерной томографии (КТ), у нее была выявлена мешковидная аневризма терминального

отдела левой внутренней сонной артерии с наличием небольшой шейки диаметром 5,0 мм, размером $10,9 \times 16,6 \times 10,3$ мм, что послужило основанием для выполнения нейрохирургического оперативного вмешательства в связи с высоким риском разрыва аневризмы.

30.10.2018 г. больной проведено нейрохирургическое вмешательство, клипирование аневризмы оказалось технически невыполнимым, в связи с чем осуществлено окутывание аневризмы мышечным лоскутом. Ближайший послеоперационный период протекал гладко, неврологический статус соответствовал дооперационному. Однако на 6-е сут после операции состояние пациентки стало постепенно ухудшаться, исчез аппетит, появились тошнота, мышечная слабость. По данным КТ новых патологических изменений в зоне оперативного вмешательства не выявлено. В течение последующей недели состояние прогрессивно ухудшалось: появилась сонливость, пациентка перестала самостоятельно передвигаться вследствие нарастания мышечной слабости, не могла самостоятельно принимать пищу.

На 13-е сут больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в тяжелом состоянии: продуктивному контакту недоступна, уровень сознания – сопор (по шкале Глазго – 10 баллов). Зрачки среднего диаметра, одинакового размера, реакция зрачков на свет сохранена. Тонус мышц низкий, поверхностные (брюшные) и глубокие (коленные и ахилловы) рефлексы резко снижены, симметричные. Патологических рефлексов и менингеальных симптомов не выявлено. Отмечена артериальная гипертензия (АД 178/95 мм рт. ст.), частота дыханий 14 раз в 1 мин, SpO_2 99%. При поступлении в ОРИТ имелись признаки дегидратации и гиповолемии (сухость языка и кожных покровов, ЦВД 0–5 см водн. ст.). В 1-е сут пребывания в ОРИТ наблюдали полиурию до 5 л/сут (относительная плотность мочи 1 015). При лабораторном исследовании выявлены выраженные нарушения электролитного состава и кислотно-основного состояния (рН 7,44, $BE = 18$ ммоль/л, pCO_2 55 мм рт. ст.), гипокалиемия – 1,95 ммоль/л, гиперкальциемия – 3,5 ммоль/л (ионизированный кальций), натрий – 137 ммоль/л. Уровень паратгормона в десятки раз превышал норму – 1 911 пг/мл (12,0–88,0 пг/мл). Кроме того, имелись признаки почечного повреждения – креатинин 0,215 ммоль/л, мочевины 24,0 ммоль/л. На основании полученных данных сделан вывод о развитии у больной ГГК.

Лечение включало инфузионную терапию (0,9%-ный раствор натрия хлорида), коррекцию электролитного состава плазмы крови (уровня кальция), гипотензивную терапию (антагонисты кальция), зондовое энтеральное питание. Дополнительно для коррекции уровня кальция начато введение цинакалцета (кальциймиметическое средство, снижающее уровень паратиреоидного гормона) в начальной дозе 300 мг/сут энтерально и бисфосфоната (золендроновая кислота 4 мг) путем вну-

тривенной инфузии с оценкой динамики кальция и уровня паратгормона.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки продолжало ухудшаться. Отмечены резкое снижение мышечного тонуса, нарушение сознания до уровня умеренной комы, появились признаки дыхательной недостаточности (гиповентиляция, $PaCO_2$ до 60 мм рт. ст.). Выполнена интубация трахеи, инициирована респираторная поддержка. Лабораторные показатели от 16.11.2018 г. (4-е сут в ОРИТ): паратиреоидный гормон – 1 834,9 пг/мл, ионизированный кальций – 2,61 ммоль/л, кальций общий – 4,66 ммоль/л, фосфор неорганический – 1,61 ммоль/л. Несмотря на адекватное восполнение потерь жидкости, отмечены дальнейшее снижение темпа диуреза, рост уровня креатинина (301 мкмоль/л), мочевины (25 ммоль/л). С учетом выраженной гиперкальциемии и наличия признаков острого повреждения выставлены показания к заместительной почечной терапии (гемодиализ).

Одновременно выполняли инструментальные исследования с целью обнаружения возможного новообразования, продуцирующего паратгормон, проводили дифференциальную диагностику с другими причинами гиперпаратиреоза. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) шеи убедительных данных в отношении патологии паращитовидной железы не получено, кроме того, не выявлено признаков наличия эктопической аденомы паращитовидной железы. При выполнении КТ обнаружено образование в переднем средостении, не спаянное с окружающей клетчаткой, с четкими контурами, неоднородной плотности, размером $54 \times 36 \times 42$ мм (рис. 1).

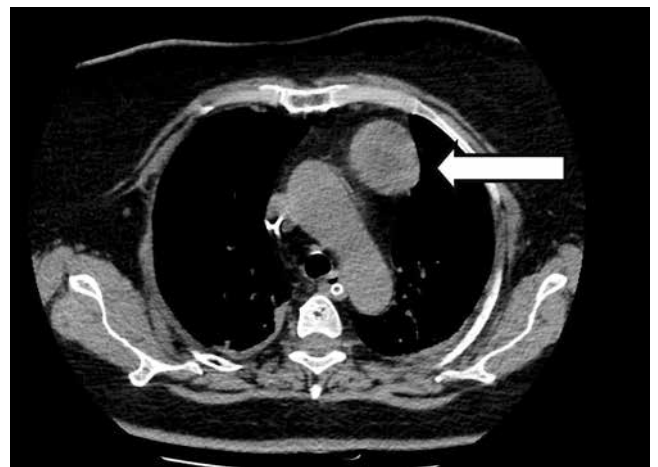


Рис. 1. Образование в переднем средостении (КТ), не спаянное с окружающей клетчаткой, с четкими контурами, неоднородной плотности, размером $54 \times 36 \times 42$ мм

Fig. 1. Mass in the anterior mediastinum (CT) not adhered with surrounding cellular tissue with a clear outline and inhomogeneous density, dimensions $54 \times 36 \times 42$ mm

В связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии (высокий уровень па-

ратгормона и кальция, признаки множественной органной дисфункции) выставлены показания к выполнению срочного оперативного вмешательства – торакоскопическому удалению новообразования переднего средостения (через 1 сут после верификации эктопической аденомы, на 6-е сут пребывания в ОРИТ). Макроскопически удаленная опухоль представляла собой четко отграниченный узел мягкой консистенции желто-коричневого цвета с участками кровоизлияний и множественными кистами (рис. 2). При микроскопическом и иммуногистохимическом исследованиях установлено, что удаленная опухоль является аденомой паращитовидной железы из главных клеток (ICD-O: 8140/0).

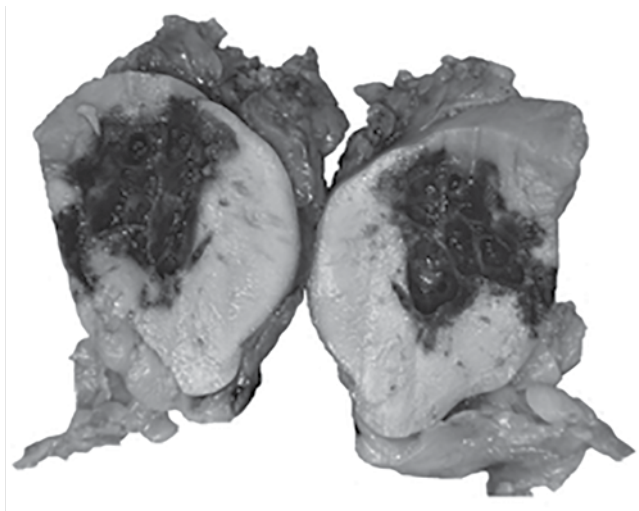


Рис. 2. Операционный материал. Новообразование переднего средостения (макроскопически опухоль представляла собой четко отграниченный узел мягкой консистенции желто-коричневого цвета с участками кровоизлияний и множественными кистами)

Fig. 2. Surgical specimens. Mass of anterior mediastinum (grossly the mass was a soft node with clearly localized of yellow-brown color with hemorrhagic parts and multiple cysts)

После операции уровень паратгормона снизился до 240 пг/мл, в течение суток отмечено снижение уровня кальция общего с 4,66 до 1,82 ммоль/л, кальция ионизированного с 2,79 до 0,81 ммоль/л.

Уже через 2 ч после операции пациентка попыталась открыть глаза в ответ на команду. В дальнейшем наметилась постепенная положительная динамика в виде восстановления сознания, нормализации показателей электролитного состава крови, нормализации кислотно-основного равновесия, восстановления функции почек. После удаления паратиреоидной аденомы и нормализации уровня кальция диурез восстановился через 2 сут, при этом суммарно пациентке было проведено 6 сеансов диализа.

Через месяц после операции у пациентки постепенно развилась гипокальциемия, которая потребовала заместительной терапии кальцием и препаратами витамина D₃.

Ведущим синдромом, определявшим тяжесть состояния пациентки на этом этапе, была дыхательная недостаточность, которая носила преимущественно вентиляционный характер. Причинами дыхательной недостаточности являлись сохраняющаяся мышечная слабость, исходное ожирение и выявленный после операции парез левого купола диафрагмы, инфекционные осложнения. Общая длительность искусственной вентиляции легких составила 55 сут. Длительность пребывания в ОРИТ – 60 сут.

Обсуждение

В 1923 г. J. W. Dawson et al. сообщили об аутопсии пациента, который умер на фоне синкопального состояния, при этом на секции были выявлены паратиреоидная аденома, фиброзный остит и метастатическая кальцификация. По-видимому, это было первое описание ГТК, хотя авторы его и не распознали [5]. В 1925 г. физиологический эффект паратгормона был изучен на собаках. Повторные инъекции паратгормона приводили к повышению сывороточного уровня кальция, возникновению рвоты и диареи, появлению признаков почечной недостаточности, развитию комы и в конце концов к летальному исходу [4]. В 1932 г. H. Lowenberg et al. сообщили о схожих симптомах (повышение уровня кальция, тошнота, рвота, летаргия) при введении чрезмерного количества паратиреоидного экстракта для лечения пурпуры у 5-летнего мальчика. Пациент был в крайне тяжелом состоянии, но все же поправился после отмены паратиреоидного экстракта [14].

В настоящее время не принято единого определения гиперкальциемического криза, что делает сложным прямое сравнение и анализ проведенных исследований и публикаций. Принято считать, что это состояние, связанное с гиперкальциемией (более 3,5 ммоль/л), которая приводит к развитию полиорганной дисфункции. Как правило, дисфункция органов связана или напрямую обусловлена гиперкальциемией.

К 2007 г. в литературе было менее 350 описаний пациентов с гиперкальциемическим кризом. Эта цифра, вероятно, занижена в связи с отсутствием единого определения, различий в этиологии и вариабельности симптомов, связанных с гиперкальциемией [19, 29].

ПГП является наиболее распространенной причиной развития гиперкальциемического криза [6]. В период между 1978 и 2007 г. опубликована большая серия сообщений (252 случая) о пациентах с ГТК, причиной которого был ПГП [19]. Большинство больных составляли женщины (65%), заболеваемость во всех возрастных группах оказалась приблизительно одинаковой. Из 252 случаев этой серии в 192 диагностировали хирургическую патологию. Одиночная паращитовидная аденома обнаружена у 88% пациентов. У 8% описано эктопическое расположение аденомы; в том числе в средостении, ти-

мусе, трахеопищеводной бороздке и в загрудинной области. Уровень смертности в этой серии составил 7%. Показатели смертности приближались к 100% у пациентов без своевременного хирургического вмешательства [29].

Клиническая картина. Гиперкальциемический криз обычно развивается на фоне предшествующей умеренной гиперкальциемии. Многие пациенты с ПГП болеют бессимптомно, однако следует заметить, что начальные симптомы гиперкальциемии неспецифичны и могут быть неярко выраженными. Гиперкальциемия влияет на большинство органов и систем. Желудочно-кишечные расстройства являются наиболее частыми, включая анорексию, диспепсию, запор, тошноту, рвоту и боли в животе. Частым осложнением при развитии ГГК является панкреатит, включая тяжелые формы [17, 19]. Почечные проявления воздействия гиперкальциемии включают дегидратацию, полидипсию, олигурию, острое повреждение почек и нефрокальциноз. Больные могут предъявлять жалобы, характерные для почечной колики. При умеренной гиперкальциемии неврологические проявления не выражены, как правило, отмечается мышечная слабость. При нарастании гиперкальциемии появляются когнитивные нарушения (нарушение концентрации внимания, возбуждение), при ухудшении состояния наблюдается изменение уровня сознания, вплоть до комы.

В представленном случае развитие ГГК подтвердили при поступлении больной в ОРИТ, когда сознание у нее было нарушено до уровня сопора. Сложность диагностики обусловлена тем, что ГГК развился в ранний послеоперационный период после вмешательства на головном мозге, клиническая картина могла быть обусловлена этим обстоятельством. Кроме того, известно, что ГГК редко развивается при первой манифестации ПГП, а в описываемом случае анамнестических сведений в отношении гиперкальциемии, несмотря на частые госпитализации, не выявлено.

Диагностика. При подозрении на ГГК диагностический поиск должен сосредоточиться на установлении или опровержении диагноза ПГП. Высокий уровень интактного паратгормона в сыворотке крови и наличие гиперкальциемии, как правило, свидетельствуют о ПГП. Есть много других известных причин гиперкальциемии (злокачественные новообразования, прием некоторых препаратов, саркоидоз, заболевания почек и т. д.). В большинстве случаев, не связанных с наличием ПГП, вероятность развития тяжелой гиперкальциемии невелика. Правда, иногда все же может потребоваться сложная дифференциальная диагностика. Например, легкая гиперкальциемия может усугубляться приемом высоких доз витамина D и лекарственных средств, включая тиазидные диуретики или содержащие кальций антациды.

Слегка повышенный или нормальный уровень паратгормона на фоне тяжелой гиперкальциемии побуждает к поиску других заболеваний, кроме изо-

лированного ПГП. ПГП, осложненный саркоидозом, тиреотоксикозом или длительной иммобилизацией пациента, может привести к декомпенсированному гиперкальциемическому кризу.

При подозрении на ПГП необходим поиск локализации аденомы паращитовидной железы с помощью методов визуализации, таких как УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия. У пациентов с ГГК часто встречается эктопическое расположение аденомы паращитовидной железы [24]. Распространенными местами эктопической аденомы являются трахеопищеводная бороздка, средостение и вилочковая железа.

В описываемом клиническом случае наличие ПГП и развитие ГГК не вызывали сомнений, поскольку уровень паратгормона и концентрация кальция в плазме крови были чрезвычайно высокими. Выявлена и эктопическая аденома паращитовидной железы, причем сделать это удалось только с помощью КТ.

Консервативное и хирургическое лечение. Целью консервативной терапии при развитии ГГК являются: 1) снижение уровня кальция, 2) устранение обезвоживания и, следовательно, увеличение почечной экскреции кальция, 3) снижение опосредованной остеокластами резорбции кости. Лечение основной причины гиперкальциемии определяет стратегию лечения. У большинства пациентов для окончательного устранения причины развития ГГК требуется выполнение хирургического вмешательства – паратиреоидэктомии. Точные сроки выполнения паратиреоидэктомии для обеспечения оптимального результата в настоящее время окончательно не определены. Более предпочтительным, по-видимому, является вариант событий, когда выполняется раннее оперативное вмешательство после непродолжительного периода проведения консервативной терапии, направленной на стабилизацию состояния больного. Правда, само определение «раннего» выполнения хирургического вмешательства остается дискуссионным. Так, в одном из исследований средний интервал между клинической манифестацией ГГК и оперативным вмешательством составил около 8 дней, что давало время для проведения обследования и консервативной терапии, направленной на стабилизацию состояния пациента. Смертность вследствие развития ГГК, документированная при такой хирургической тактике, была незначительной [19]. В то же время результаты крупного одностороннего ретроспективного исследования, в котором анализировали опыт работы за 35 лет, не показал существенных различий в длительной выживаемости у пациентов, перенесших операцию в течение 72 ч после диагностики ГГК, по сравнению с теми, кто получал консервативное лечение более 72 ч до выполнения операции [13].

В представленном случае диагноз ГГК был установлен, когда пациентка находилась в критическом состоянии. Оперативное вмешательство было выполнено сразу после верификации эктопической

аденомы, поскольку консервативная терапия была неэффективна.

Высококачественных проспективных исследований в отношении консервативной терапии ГГК в настоящее время не проведено. На основании нескольких больших обсервационных исследований был сделан вывод, что консервативное лечение ГГК лучше всего достигается с помощью комбинации форсированного диуреза и терапии бисфосфонатами [3, 13, 19].

У пациентов с ГГК, как правило, наблюдаются гиповолемия и гипонатриемия вследствие натрийуреза и полиурии, вызванной гиперкальциемией. Экскреция кальция и натрия тесно связаны, реабсорбция натрия в почечных канальцах подавляется гиперкальциемией. Объем внутривенной инфузионной терапии определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от степени дегидратации и выраженности сопутствующей патологии. Практический подход состоит в назначении 3–4 л 0,9%-ного раствора натрия хлорида в 1-е сут, а затем от 2 до 3 л в течение следующих 24 ч до достижения диуреза приблизительно 2 л/сут. Применение 0,9%-ного раствора натрия хлорида снижает гиперкальциемию у большинства пациентов, но не приводит к нормокальциемии у больных с тяжелой гиперкальциемией [8, 9, 21]. Инфузионная нагрузка способствует увеличению скорости клубочковой фильтрации, увеличивает фильтрацию кальция через клубочки и ингибирует реабсорбцию кальция в проксимальном отделе нефрона. Натрий также способствует кальцийурезу в дистальном нефроне, что позволяет на фоне инфузионной терапии безопасно использовать петлевые диуретики для дальнейшего кальцийуреза, избегая при этом вредных эффектов перегрузки жидкостью. Как правило, при использовании изотонического раствора натрия хлорида можно ожидать снижения содержания кальция в сыворотке крови на 0,4–0,6 ммоль/л [8, 9].

Введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида часто сочетают с назначением петлевых диуретиков. Они блокируют реабсорбцию кальция в восходящей части петли Генле, вызывают кальцийурез. Назначение диуретической терапии не должно рассматриваться до коррекции гиповолемии, учитывая риск нарушения кровообращения. Рутинное использование больших доз препаратов может привести к развитию побочных эффектов. Например, агрессивное выведение натрия и потеря внеклеточного объема могут усугубить нарушение функции почек [27]. Стимулирование диуретиками кальцийуретического эффекта 0,9%-ного раствора натрия хлорида, по-видимому, целесообразно у пациентов с ограниченными возможностями системы кровообращения, которые не в состоянии переносить внутривенное введение больших объемов изотонического раствора. Тиазидные диуретики противопоказаны при тяжелой гиперкальциемии. Они усиливают реабсорбцию кальция в дистальном нефроне и могут усугубить гиперкальциемию.

Терапия бисфосфонатами весьма эффективна для снижения уровня кальция при гиперкальциемии, вызванной злокачественными новообразованиями. Их эффективность и безопасность при гиперкальциемии в результате других причин в настоящее время окончательно не подтверждены. Бисфосфонаты, вызывая апоптоз остеокластов, блокируют опосредованную остеокластом резорбцию костей, тем самым снижая уровень плазменного кальция. Биодоступность пероральных бисфосфонатов ограничена, поскольку тошнота, анорексия и рвота являются частыми проблемами у пациентов с тяжелой гиперкальциемией. По этой причине предпочтительным является применение внутривенного пути введения бисфосфонатов. Использование бисфосфонатов (памидронат и золедронат) для лечения гиперкальциемии, вызванной злокачественными заболеваниями паращитовидной железы, более эффективно, чем применение других компонентов лечения, в том числе использования инфузии изотонического раствора натрия хлорида, петлевых диуретиков, комбинации глюкокортикоидов и кальцитонина [23]. Если нет противопоказаний, назначение бисфосфонатов в сочетании с внутривенной инфузионной терапией должно считаться терапией первой линии.

Этидронат (первый бисфосфонат, который использовали для лечения гиперкальциемии) обладал умеренным эффектом. При его применении достигалось снижение кальция в диапазоне 15–40% [22]. В настоящее время препарат практически не используют для терапии ГГК, поскольку появились более эффективные памидронат и золедронат [16]. Доступны лишь ограниченные данные об использовании памидроната при гиперкальциемии, вызванной ПГП. Так, в одной из публикаций сообщалось о лечении 9 онкологических пациентов с умеренной и тяжелой гиперкальциемией, назначение им разовой дозы памидроната (15–60 мг) оказалось эффективным у 8 из 9 пациентов. Рекомендуемая доза составляет 30 мг при умеренной гиперкальциемии и 60–90 мг для тяжелой гиперкальциемии. Уровень кальция начинает снижаться в пределах двух дней после назначения препарата, а максимальный эффект достигается примерно на 6-й день. Общая продолжительность действия составляет 28–30 дней [10, 16].

Золедронат является еще более эффективным внутривенным бисфосфонатом, к тому же он может назначаться в виде быстрой инфузии в течение 5–15 мин, в то время как памидронат рекомендуется вводить в виде инфузии в течение 2 ч. В ряде исследований показано, что золедронат превосходит памидронат при коррекции гиперкальциемии, вызванной злокачественной карциномой паращитовидной железы (достижение нормокальциемии в 86–88% случаев при применении золедроната и в 70% случаев при использовании памидроната). Кроме того, снижение уровня кальция после инфузии золедроната может происходить немного раньше

ше [15]. Рекомендуется введение 4 мг внутривенно для начального лечения и 8 мг при рецидиве гиперкальциемии. При снижении клиренса креатинина от 30 до 60 мл/мин доза золедроната должна быть уменьшена, у пациентов с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин использовать золедронат не рекомендуется. В идеале необходим контроль уровня креатинина перед каждым введением дозы препарата [11, 18].

Применение кальцитонина также следует рассматривать при лечении гиперкальциемического криза. Кальцитонин снижает уровень кальция, уменьшая резорбцию костей остеокластами, и стимулирует кальцийурез. Этот препарат обладает быстрым началом действия и может использоваться в сочетании с внутривенными бисфосфонатами у пациентов с тяжелой гиперкальциемией. Комбинированная терапия приводит к более быстрому снижению уровня кальция, чем монотерапия с использованием только бисфосфонатов [20, 28].

Глюкокортикоиды эффективны только при крайне специфических причинах развития гиперкальциемии. Так, например, при гиперкальциемии, связанной с множественной миеломой или лимфомой, применение глюкокортикоидов может быть эффективным вследствие противоопухолевого эффекта и подавления роста лимфоидной неоплазии. Глюкокортикоиды могут снижать уровень кальция с помощью других механизмов, в том числе за счет снижения резорбции кальция из костей, уменьшения его всасывания в кишечнике, а также оказывая умеренное влияние на увеличение почечной экскреции кальция [2, 25].

Выполнение диализа при ГТК показано у пациентов с почечной недостаточностью или в качестве терапии спасения, когда другие варианты терапии оказались неэффективными или противопоказаны [2].

В отношении использования кальцемиметических препаратов сведений крайне мало; в частности показано, что применение цинакальцета может быть эффективным при коррекции уровня кальция у пациентов с карциномой паращитовидных желез [1].

В целом медикаментозное лечение ПГП с развитием ГТК следует рассматривать как временную меру, направленную на стабилизацию состояния и подготовку пациента к выполнению оперативного вмешательства. Уровень паратгормона обычно быстро нормализуется после паратиреоидэктомии, тогда как уровень кальция, как правило, стабилизируется в течение нескольких дней. После операции у пациентов с кризом может развиваться гипокальциемия. Разрешение комплекса метаболических изменений, связанных с гиперкальциемией, может занять до 6–12 мес. [30].

Заключение

Гиперкальциемический криз является редким проявлением декомпенсации гомеостаза кальция, происходящим чаще всего в результате ПГП. Начальная терапия включает агрессивную регидратацию и внутривенное введение бисфосфонатов. Окончательное лечение требует оперативного вмешательства (паратиреоидэктомии). Необходимы точная диагностика и быстрое начало лечения, чтобы предотвратить потенциально опасные для жизни осложнения этого состояния.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Barman Balfour J. A., Scott L. J. Cinacalcet hydrochloride // *Drugs*. – 2005. – Vol. 65, № 2. – P. 271–281.
2. Binstock M. L., Mundy G. R. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy // *Ann. Intern. Med.* – 1980. – Vol. 93, № 2. – P. 269–272.
3. Cannon J., Lew J. I., Solorzano C. C. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term out-comes // *Surgery*. – 2010. – Vol. 148, № 4. – P. 807–812, discussion 812–813.
4. Collip J. P., Clarke E. P., Scott J. W. Effect of parathyroid hormone on normal animals // *J. Biol. Chem.* – 1925. – Vol. 63. – P. 439.
5. Dawson J. W., Struthers J. W. Generalized Osteitis fibrosa with parathyroid tumor and metastatic calcification // *Edinburgh Med. J.* – 1923. – Vol. 30. – P. 421.
6. Edelson G. W., Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis // *Med. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 79, № 1. – P. 79–92.
7. Fraser W. Hyperparathyroidism // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 145–158.
8. Heller S. R., Hosking D. J. Renal handling of calcium and sodium in metastatic and non-metastatic malignancy // *Br. Med. J.* – 1986. – Vol. 292(6520). – P. 583–586.
9. Hosking D. J., Cowley A., Bucknall C. A. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia // *Q. J. Med.* – 1981. – Vol. 50, № 200. – P. 473–481.

REFERENCES

1. Barman Balfour J.A., Scott L.J. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs*, 2005, vol. 65, no. 2, pp. 271–281.
2. Binstock M.L., Mundy G.R. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann. Intern. Med.*, 1980, vol. 93, no. 2, pp. 269–272.
3. Cannon J., Lew J.I., Solorzano C.C. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term out-comes. *Surgery*, 2010, vol. 148, no. 4, pp. 807–812, discussion 812–813.
4. Collip J.P., Clarke E.P., Scott J.W. Effect of parathyroid hormone on normal animals. *J. Biol. Chem.*, 1925, vol. 63, pp. 439.
5. Dawson J.W., Struthers J.W. Generalized Osteitis fibrosa with parathyroid tumor and metastatic calcification. *Edinburgh Med. J.*, 1923, vol. 30, pp. 421.
6. Edelson G.W., Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med. Clin. North Am.*, 1995, vol. 79, no. 1, pp. 79–92.
7. Fraser W. Hyperparathyroidism. *Lancet*, 2009, vol. 374, pp. 145–158.
8. Heller S.R., Hosking D.J. Renal handling of calcium and sodium in metastatic and non-metastatic malignancy. *Br. Med. J.*, 1986, vol. 292(6520), pp. 583–586.
9. Hosking D.J., Cowley A., Bucknall C.A. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q. J. Med.*, 1981, vol. 50, no. 200, pp. 473–481.

10. Jansson S., Tisell L. E., Lindstedt G. et al. Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery*. - 1991. - Vol. 110, № 3. - P. 480-486.
11. Kyle R. A., Yee G. C., Somerfield M. R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* - 2007. - Vol. 25, № 17. - P. 2464-2472.
12. Lemann J., Donatelli A. A. Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism: a medical and surgical emergency // *Ann. Intern. Med.* - 1964. - Vol. 60. - P. 447-461.
13. Lew J. I., Solorzano C. C., Irvin G. L. 3rd. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis // *Arch. Surg.* - 2006. - Vol. 141, № 7. - P. 696-699.
14. Lowenberg H., Ginsburg T. M. Acute hypercalcemia: report of a case // *JAMA*. - 1932. - Vol. 99. - P. 1166.
15. Major P., Lortholary A., Hon J. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials // *J. Clin. Oncol.* - 2001. - Vol. 19, № 2. - P. 558-567.
16. Nussbaum S. R., Younger J., Vandepol C. J. et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages // *Am. J. Med.* - 1993. - Vol. 95, № 3. - P. 297-304.
17. Payne J. E., Tanenberg R. J. Hyperparathyroid crisis and acute necrotizing pancreatitis presenting as diabetic ketoacidosis // *Am. J. Surg.* - 1980. - Vol. 140, № 5. - P. 698-703.
18. Perazella M. A., Markowitz G. S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* - 2008. - Vol. 74, № 11. - P. 1385-1393.
19. Phitayakorn R., McHenry C. R. Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy // *J. Am. Coll. Surg.* - 2008. - Vol. 206, № 3. - P. 1106-1115.
20. Ralston S. H., Alzaid A. A., Gardner M. D. et al. Treatment of cancer-associated hypercalcaemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphonate and calcitonin // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. - 1986. - Vol. 292(6535). - P. 1549-1550.
21. Ralston S. H., Coleman R., Fraser W. D. et al. Medical management of hypercalcemia // *Calif. Tissue Int.* - 2004. - Vol. 74, № 1. - P. 1-11.
22. Ralston S. H., Gallacher S. J., Patel U. et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia // *Lancet*. - 1989. - Vol. 2(8673). - P. 1180-1182.
23. Ralston S. H., Gardner M. D., Dryburgh F. J. et al. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcaemia // *Lancet*. - 1985. - Vol. 2(8461). - P. 907-910.
24. Schweitzer V. G., Thompson N. W., Harness J. K. et al. Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism // *Arch. Surg.* - 1978. - Vol. 113, № 4. - P. 373-381.
25. Sharma O. P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2000. - Vol. 6, № 5. - P. 442-447.
26. Starker L. F., Bjorklund P., Theoharis C. et al. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis // *World. J. Surg.* - 2011. - Vol. 35, № 2. - P. 331-335.
27. Suki W. N., Yium J. J., Von Minden M. et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide // *N. Engl. J. Med.* - 1970. - Vol. 283, № 16. - P. 836-840.
28. Thiebaud D., Jacquet A. F., Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate // *Arch. Intern. Med.* - 1990. - Vol. 150, № 10. - P. 2125-2128.
29. Wang C. A., Guyton S. W. Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic studies of 14 patients // *Ann. Surg.* - 1979. - Vol. 190, № 6. - P. 782-790.
30. Wong P., Carmeci C., Jeffrey R. B. et al. Parathyroid crisis in a 20 year old - an unusual cause of hypercalcaemic crisis // *Postgrad. Med. J.* - 2001. - Vol. 77(909). - P. 468-470.
31. Ziegler R. Hypercalcemic crisis // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - 12. - P. S3-S9.
10. Jansson S., Tisell L. E., Lindstedt G. et al. Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1991, vol. 110, no. 3, pp. 480-486.
11. Kyle R.A., Yee G.C., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25, no. 17, pp. 2464-2472.
12. Lemann J., Donatelli A.A. Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism: a medical and surgical emergency. *Ann. Intern. Med.*, 1964, vol. 60, pp. 447-461.
13. Lew J.I., Solorzano C.C., Irvin G.L. 3rd. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch. Surg.*, 2006, vol. 141, no. 7, pp. 696-699.
14. Lowenberg H., Ginsburg T.M. Acute hypercalcemia: report of a case. *JAMA*, 1932, vol. 99, pp. 1166.
15. Major P., Lortholary A., Hon J. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, 2001, vol. 19, no. 2, pp. 558-567.
16. Nussbaum S.R., Younger J., Vandepol C.J. et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am. J. Med.*, 1993, vol. 95, no. 3, pp. 297-304.
17. Payne J.E., Tanenberg R.J. Hyperparathyroid crisis and acute necrotizing pancreatitis presenting as diabetic ketoacidosis. *Am. J. Surg.*, 1980, vol. 140, no. 5, pp. 698-703.
18. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.*, 2008, vol. 74, no. 11, pp. 1385-1393.
19. Phitayakorn R., McHenry C.R. Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.*, 2008, vol. 206, no. 3, pp. 1106-1115.
20. Ralston S.H., Alzaid A.A., Gardner M.D. et al. Treatment of cancer-associated hypercalcaemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphonate and calcitonin. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1986, vol. 292(6535), pp. 1549-1550.
21. Ralston S.H., Coleman R., Fraser W.D. et al. Medical management of hypercalcemia. *Calif. Tissue Int.*, 2004, vol. 74, no. 1, pp. 1-11.
22. Ralston S.H., Gallacher S.J., Patel U. et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet*, 1989, vol. 2(8673), pp. 1180-1182.
23. Ralston S.H., Gardner M.D., Dryburgh F.J. et al. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet*, 1985, vol. 2(8461), pp. 907-910.
24. Schweitzer V.G., Thompson N.W., Harness J.K. et al. Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.*, 1978, vol. 113, no. 4, pp. 373-381.
25. Sharma O.P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2000, vol. 6, no. 5, pp. 442-447.
26. Starker L.F., Bjorklund P., Theoharis C. et al. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World. J. Surg.*, 2011, vol. 35, no. 2, pp. 331-335.
27. Suki W.N., Yium J.J., Von Minden M. et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N. Engl. J. Med.*, 1970, vol. 283, no. 16, pp. 836-840.
28. Thiebaud D., Jacquet A.F., Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. *Arch. Intern. Med.*, 1990, vol. 150, no. 10, pp. 2125-2128.
29. Wang C.A., Guyton S.W. Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic studies of 14 patients. *Ann. Surg.*, 1979, vol. 190, no. 6, pp. 782-790.
30. Wong P., Carmeci C., Jeffrey R. B. et al. Parathyroid crisis in a 20 year old - an unusual cause of hypercalcaemic crisis. *Postgrad. Med. J.*, 2001, vol. 77(909), pp. 468-470.
31. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, pp. S3-S9.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный университет им. акад. И. П. Павлова»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Гаврилова Елена Геннадьевна

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

E-mail: egavrilova70@mail.ru

Храпов Кирилл Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии,
руководитель отдела анестезиологии Научно-клинического
центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Elena G. Gavrilova

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

Email: egavrilova70@mail.ru

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology
Department of Research Clinical Center of Anaesthesiology
and Intensive Care.

Email: khrapov.kirill@mail.ru



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПАЦИЕНТОВ В ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О. В. ГОЛОЩАПОВ¹, Д. В. ЧУРАКИНА¹, М. А. КУЧЕР¹, Р. В. КЛЕМЕНТЬЕВА¹, С. В. СИДОРЕНКО², В. В. ГОСТЕВ¹, В. Е. КАРЕВ², М. А. СУВОРОВА³, И. В. ШЛЫК¹, А. Б. ЧУХЛОВИН¹, Л. С. ЗУБАРОВСКАЯ¹, Б. В. АФАНАСЬЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ

³Научно-исследовательская лаборатория ООО Эксплана, Санкт-Петербург, РФ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), применяемая при лечении онкогематологических заболеваний, часто сопровождается жизнеугрожающими иммунными и инфекционными осложнениями, рефрактерными к стандартной иммуносупрессивной и антибактериальной терапии. Исходя из данных литературы, к методам восстановления функциональной активности микробиоты и способам преодоления антибиотикорезистентности в таких случаях может быть отнесена трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

В статье представлено описание двух случаев применения ТФМ в комплексном лечении пациентов в критическом состоянии, явившемся следствием развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кишечника после алло-ТГСК.

Цель: анализ эффективности и безопасности, а также оценка перспективности применения метода ТФМ у иммунокомпрометированных пациентов в критическом состоянии.

Результаты. ТФМ сопровождалась полным регрессом проявлений РТПХ, купированием системного инфекционного процесса благодаря модулированию иммунного ответа. У одного пациента также отмечена элиминация из дыхательных путей *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы NDM- и OXA-48-типов, и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующей карбапенемазу KPC-типа.

Вывод. ТФМ может рассматриваться в качестве метода лечения РТПХ кишечника у пациентов в критическом состоянии после алло-ТГСК.

Ключевые слова: трансплантация фекальной микробиоты, реакция «трансплантат против хозяина», сепсис, деколонизация, карбапенемазы, металлопротеиназа, NDM, OXA-48, KPC, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

Для цитирования: Голощاپов О. В., Чуракина Д. В., Кучер М. А., Кlementева Р. В., Сидоренко С. В., Гостев В. В., Карев В. Е., Суворова М. А., Шлык И. В., Чухловин А. Б., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В. Трансплантация фекальной микробиоты при критическом состоянии пациентов в онкогематологической практике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 63-73. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-63-73

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN CRITICAL CONDITION PATIENTS IN HEMATOLOGICAL PRACTICE

O. V. GOLOSHCHAPOV¹, D. V. CHURAKINA¹, M. A. KUCHER¹, R. V. KLEMENTEVA¹, S. V. SIDORENKO², V. V. GOSTEV², V. E. KAREV², M. A. SUVOROVA³, I. V. SHLYK¹, A. B. CHUKHLOVIN¹, L. S. ZUBAROVSKAYA¹, B. V. AFANASYEV¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First St.Petersburg State Medical University, St.Petersburg, Russia

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St.Petersburg, Russia

³The Explana Research Laboratory, St.Petersburg, Russia

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective method to treat malignancy and some solid tumors which may be accompanied by life-threatening immune and infectious complications refractory to standard immunosuppressive and antibacterial therapy. According to literature data, fecal microbiota transplantation (FMT) may be applied to restore functional activity of microbiota and to overcome antibiotic resistance.

Two clinical cases of FMT in critical ill patients who had developed acute graft-versus-host disease (aGvHD) of intestine after allo-HSCT are presented in the article.

The aim of the study was to assess FMT efficiency and safety in immunocompromised critically ill patients.

Results. Following FMT, a complete regress of aGvHD signs as well as reduction of systemic infectious process were registered, due to probable modulation of the immune response. In one patient, elimination from respiratory ways of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* positive for NDM- and OXA-48- producing was noted, like as elimination of *Pseudomonas aeruginosa* synthesizing KRS-type carbapenemase.

Conclusions. FMT may be considered an alternative approach to intestinal aGvHD treatment in critically ill patients after allo-HSCT.

Key words: fecal microbiota transplantation, graft versus host disease, sepsis treatment, decolonization, carbapenemases, metalloproteinase, NDM, OXA-48, KPC factors, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

For citations: Goloshchapov O. V., Churakina D. V., Kucher M. A., Klementeva R. V., Sidorenko S. V., Gostev V. V., Karev V. E., Suvorova M. A., Shlyk I. V., Chukhlov A. B., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V. Fecal microbiota transplantation in critical condition patients in hematological practice. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 63-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-63-73

В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – один из наиболее эффективных методов лечения злокачественных заболеваний системы крови, ряда

солидных опухолей, имеющих высокий риск развития резистентности к химиотерапевтическим и таргетным препаратам, а также наследственных заболеваний. Вместе с тем данный метод сопряжен с

вероятностью развития жизнеугрожающих осложнений [1, 18, 21]. Высокодозная химиотерапия и/или лучевая терапия (режим кондиционирования), предшествующие алло-ТГСК, направлены на элиминацию злокачественных клеток и создание условий иммунологической толерантности, необходимых для приживления донорского трансплантата. Однако совместно с иммуносупрессивной терапией они оказывают токсическое воздействие на органы и ткани, в том числе пищеварительную систему, приводя к их функциональным нарушениям и органическим повреждениям [9]. Длительный период агранулоцитоза, нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета при алло-ТГСК являются ключевыми факторами риска развития бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, в то время как широкое применение антибиотиков на всех этапах лечения приводит к селекции микробиоты, резистентной к антибактериальной терапии [16]. Строгие ограничения в рационе питания в виде низкомикробной диеты, мукозит желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), синдром мальабсорбции и мальабсорбции дополняют ряд факторов, вызывающих нарушения состава микробиоты кишечника у пациентов после алло-ТГСК [17].

Одним из основных терапевтических механизмов алло-ТГСК является иммунная реакция «трансплантат против лейкоза/опухоли», которая, помимо иммуноадаптивного эффекта, часто сопровождается осложнениями, вызванными реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), при которой донорские лимфоциты оказывают повреждающее действие на эпителиальные клетки и другие ткани реципиента. Основными органами-мишенями при острой РТПХ являются клетки кожи, ЖКТ и печени [18]. Острая РТПХ ЖКТ III–IV степени тяжести проявляется секреторной диареей большого объема, высоким риском развития желудочных и кишечных кровотечений, парезом кишечника.

В случае неэффективности иммуносупрессивной терапии происходят декомпенсация адаптационных резервов организма и развитие белково-энергетической недостаточности, синдрома множественной органной дисфункции (СМОД), присоединение или усугубление тяжести инфекционных осложнений, что сопряжено с высокой (до 80%) летальностью. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), которая обладает иммуномодулирующим эффектом и направлена на эрадикацию антибиотикорезистентной патогенной микробиоты, может рассматриваться как вариант терапии спасения у пациентов в критическом состоянии при острой РТПХ ЖКТ.

Цель работы: анализ эффективности и безопасности, а также оценка перспективности применения метода ТФМ у иммунокомпрометированных пациентов в критическом состоянии.

Материалы и методы

Представлены два клинических случая ТФМ (разрешение локального этического комитета

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» № 192 от 30.01.2017 г.), проведенной с целью терапии острой РТПХ с поражением кишечника, подтвержденной морфологическими и гистологическими исследованиями, и печени у пациентов в критическом состоянии. Эффективность метода оценивали по клиническому состоянию пациентов, количественному изменению бактериального состава микроорганизмов фекальной микробиоты методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР) с помощью тест-системы «Колонофлор-16» (Россия); определения токсинов А и В *Clostridium difficile* посредством иммунохроматографического теста (VEDALAB, Франция). Культивирование и выделение бактерий из биологических образцов и оценку их антибиотикочувствительности осуществляли с помощью стандартных дискосиффузных методов на базе отделения микробиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Гены, кодирующие карбапенемазы групп KPC, OXA-48, VIM, IMP, NDM, детектировали методом ПЦР («АмплиСенс», Россия) в ДНК, выделенной из клинических изолятов, на базе отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». Для оценки наличия вирусов группы герпеса в клетках слизистых оболочек и лейкоцитах крови применяли метод ПЦР ДНК («Синтол», Россия). Динамику уровней фекального кальпротектина определяли иммуноферментным анализом (Calpro AS, Норвегия). Протокол создания нативного фекального трансплантата, алгоритм обследования доноров и пациентов, основные этапы ТФМ представлены нами ранее [3].

Клинический случай № 1

Пациент К., мужчина, 45 лет, масса тела 80 кг, без профессиональных вредностей. Диагноз установлен в марте 2016 г. Миелодиспластический синдром: рефрактерная анемия с избытком бластов – 1. IPSS (International Scoring Prognostic System – Международная шкала оценки прогноза) – 1. WPSS (Прогностическая система Всемирной организации здравоохранения) – высокий риск. Проведены 6 курсов терапии гипометилирующим препаратом 5-азациитидином, терапия малыми дозами цитозара. В сентябре 2017 г. выполнена алло-ТГСК от неродственного донора. Донор: мужчина, полностью 10/10 – совместимый по HLA-системе. Источник трансплантата: периферические стволовые клетки крови. Режим кондиционирования: флударабин 150 мг/м², бусульфан 16 мг/кг. Профилактика РТПХ: антитимоцитарный глобулин, такролимус, микофенолата мофетил.

Течение посттрансплантационного периода по суткам (Д+)

Д+12 – приживление трансплантата.

Д+67-82 – снижение и полная отмена иммуносупрессивной терапии в связи с высоким риском развития рецидива основного заболевания.

Д+102 – жалобы на жидкий стул до 3 л/сут.

Д+110 – госпитализация в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. При поступлении: абдоминальный болевой синдром, диарея 5 л/сут, лихорадка 38°C, снижение массы тела до 67 кг, С-реактивный белок 331 мг/л, других изменений не выявлено. Начата эмпирическая антибактериальная терапия с учетом локальной эпидемиологической обстановки (дорипенем 1,5 г/сут, ванкомицин 2 г/сут).

Д+114 – при фиброгастроудоденоскопии (ФГДС) выявлена картина эрозивного гастродуоденита, по результатам гистологического исследования – морфологическая картина очагового язвенного поражения с диффузной экссудативной клеточной реакцией, признаки умеренно выраженной РТПХ с субтотальной и тотальной деструкцией немногочисленных желез. При фиброколоноскопии (ФКС) диагностирован эрозивный колит. Морфологическая картина РТПХ с поражением единичных желез на фоне диффузных воспалительных изменений с аденопенией и обильной полиморфно-клеточной инфильтрацией стромы слизистой оболочки (рис. 1 а, б). Вирусологическое качественное ПЦР-исследование лизата слизистой оболочки толстой кишки: HHV-6⁺, CMV⁺, EBV⁺. При иммунохроматографическом анализе кала клостридиальные токсины А и В не выявлены.

Д+114 – учитывая сроки возникновения РТПХ (более 100 дней после ТГСК), клиническую картину острой РТПХ кишечника и данные гистологических исследований, у пациента диагностирован overlap-синдром – проявления острой РТПХ спустя 100 дней после ТГСК. Возобновлен прием такролимуса, начата терапия метилпреднизолоном (2 мг/кг в 1 сут), противовирусная терапия (ганцикловир 10 мг/кг в 1 сут).

На **Д+117** из-за неэффективности проводимой иммуносупрессивной терапии начата терапия руксолитинибом 20 мг/сут.

Д+118 – пациент поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в тяжелом состоянии с нарушением ритма сердца по типу желудочковой тахикардии, признаками острого повреждения почек (креатинин 341 мкмоль/л, мочевины 37,5 ммоль/л, калий 8,2 ммоль/л, натрий 125 ммоль/л, олигурия) на фоне острой РТПХ кишечника (диарея 92 раза в сутки, суммарно 13 л/сут). Проводилась инфузионная терапия, комплексная антибактериальная и сопроводительная терапия (рис. 2). Восстановление сердечного синусового ритма отмечено через 6 ч терапии.

Д+139 – начало диффузного кишечного кровотечения. При повторной ФКС – стенка кишки тотально эрозирована, с диффузной кровоточивостью по типу «плачущей слизистой».

На **Д+144** у пациента на фоне продолжающегося кишечного кровотечения развился геморрагический шок (гемоглобин 38 г/л). Проводилась заместительная гемокомпонентная и гемостатическая

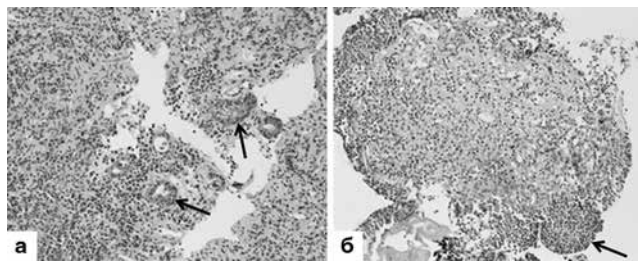


Рис. 1. Гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки, пациент К.

а. Гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки. Диффузные воспалительные изменения стромы слизистой оболочки со значительным снижением содержания желез, внутриэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация и фокусы ядерного рексиса эпителия желез (стрелки). Окраска: гематоксилином и эозином, $\times 200$;

б. Гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки. Дно язвенного дефекта представлено разрастаниями грануляционной ткани со скоплениями полиморфно-ядерных лейкоцитов на поверхности (стрелка). Окраска: гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Histological tests of the colon mucosa, patient K.

a. Histological tests of the colon mucosa. Diffuse inflammatory changes in the stroma of the mucosa with a significant decrease in the content of glands, intraepithelial lymphocytic infiltration and foci of nuclear rehexis of the gland epithelium (arrows). Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$.

b. Histological tests of colon mucus. In the ulcer bottom, there is a growth of granular tissue with accumulations of polymorphonuclear leukocytes on the surface (arrow). Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$

(протромплекс 600 – 1 200 МЕ/сут) терапия. Коагулограмма – умеренная гипокоагуляция (протромбиновое время 14,3 с, протромбиновый индекс 83%, МНО 1,31, АПТВ 37,8 с, фибриноген 2,5 г/л). Начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (постановка трахеостомической канюли чрескожным методом на 3-и сут ИВЛ), инотропная поддержка (норадреналин 0,1 мкг/кг в 1 мин).

Д+146 – развитие сепсиса, ассоциированного с *Acinetobacter baumannii* (гены, кодирующие карбапенемазы, не обнаружены), СМОД – 20 баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (сердечно-сосудистая, печеночная, дыхательная, церебральная недостаточность).

Д+185 – сохраняется крайне тяжелое состояние в результате течения острой РПТХ, кишечного кровотечения, сепсиса, двусторонней пневмонии, СМОД на фоне проводимой иммуносупрессивной, антибактериальной, противошоковой, сопроводительной и гемотрансфузионной терапии. По лабораторным данным: С-реактивный белок 449 мг/л, пресепсин 12 839 пг/мл, прокальцитонин 1,3 нг/мл. При бактериологическом исследовании из кала и бронхоальвеолярного лаважа выделена полирезистентная *K. pneumoniae*, обладающая генами карбапенемаз

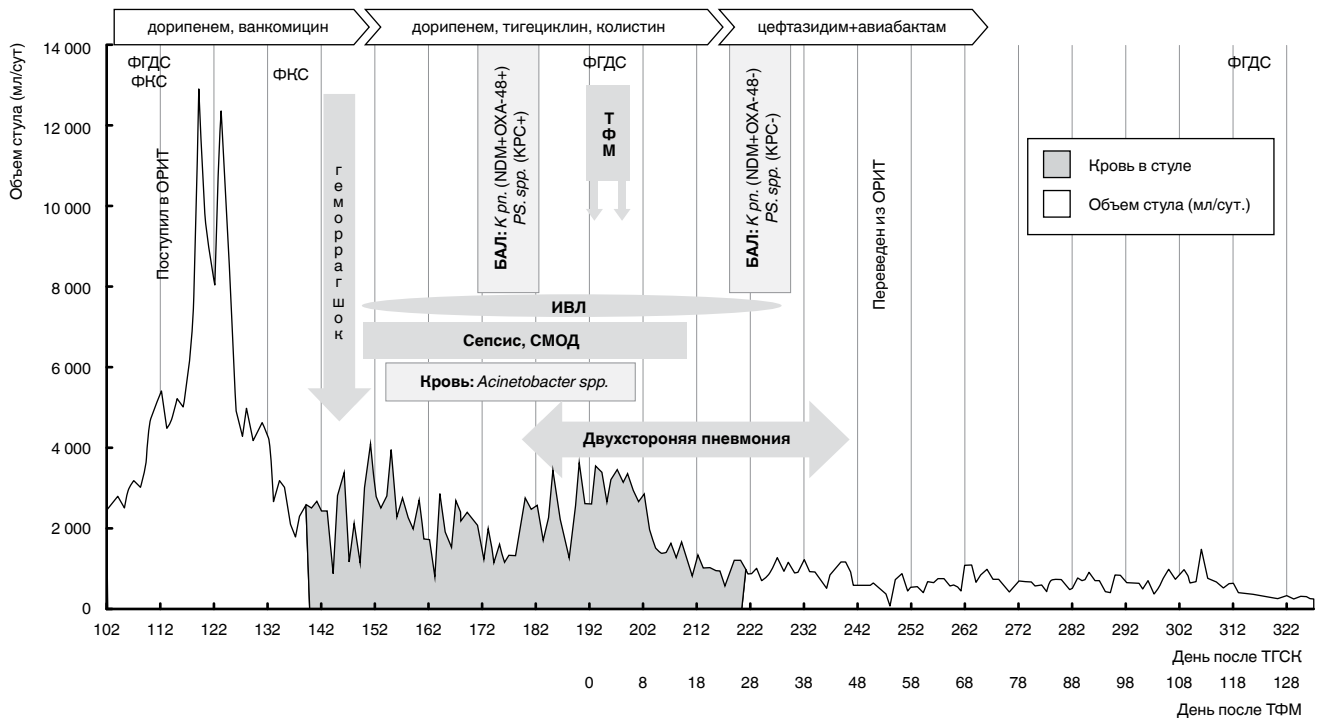


Рис. 2. Схема диагностики, терапии и динамика основных клинических синдромов пациента К.

Примечание: БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, К. pn. – *Klebsiella pneumoniae*, Ps. spp. – *Pseudomonas spp.*, ФКС – фиброколоноскопия, ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

Fig. 2. Diagnostics, therapy and changes of main clinical syndromes of Patient K.

Note: BAL – bronchoalveolar lavage, K. pn. – *Klebsiella pneumoniae*, Ps. spp. – *Pseudomonas spp.*, FCS – fibrocolonoscopy, FGDS – fibrogastroduodenoscopy

NDM- и OXA-48 типов. Из бронхоальвеолярного лаважа выделена также полирезистентная *Pseudomonas spp.*, положительная по гену карбапенемазы KPC-типа.

Д+192-194 – ввиду недостаточного эффекта иммуносупрессивной терапии (диарея 3,6 л/сут в виде водянистого стула с примесью крови, гемоглобин 48 г/л, гематокрит 14,4%, тромбоциты 7×10^9 /л, лейкоциты $2,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $2,02 \times 10^9$ /л, лимфоциты $0,4 \times 10^9$ /л, прогрессирующая потеря массы тела – 45 кг) через назоинтестинальный зонд проведена двукратная ТФМ от неродственного донора объемами 80 и 300 мл.

Донор фекальной микробиоты – здоровый юноша 16 лет. Характеристика фекального трансплантата: общая бактериальная масса (ОБМ) 9×10^{12} /г, *Lactobacillus spp.* 8×10^6 /г, *Bifidobacterium spp.* 6×10^8 /г, *Escherichia coli* 3×10^7 /г, *Bacteroides fragilis* 3×10^{12} /г, *Faecalibacterium prausnitzii* 4×10^{10} /г, *Enterococcus spp.* $< 1 \times 10^5$ /г.

Д+198 (Д+6 ТФМ) – впервые получены отрицательные бактериологические посевы крови; отмечено снижение уровня С-реактивного белка до 159,4 мг/л, прокальцитонина до 0,6 нг/мл.

Д+206 (Д+14 ТФМ) – снижение объема стула до 1 л/сут.

На **Д+221** (Д+29 ТФМ) – впервые отмечали отсутствие крови в кале (суммарная длительность кишечного кровотечения составила 82 сут. Д+139-221). В рамках заместительной гемокомпонентной тера-

пии пациенту введено: 99 доз эритроцитарной взвеси, 72 дозы тромбоцитного концентрата, заготовленного методом афереза, 25 доз свежзамороженной плазмы (СЗП).

Д+224 (Д+32 после ТФМ) – отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности на фоне развития спонтанного левостороннего пневмоторакса. В левую плевральную полость установлен дренаж, налажена активная аспирация. По данным лабораторных исследований: С-реактивный белок 152 мг/л, прокальцитонин 26,8 нг/мл. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа полирезистентные, карбапенемазо-положительные штаммы *K. pneumoniae* и *Pseudomonas spp.* не выявлены. Учитывая тяжесть состояния иммунокомпрометированного пациента и персистенцию в стуле *K. pneumoniae*, положительной по генам карбапенемаз NDM- и KPC-типов из кала, произведена смена антибактериальной терапии с комбинации имипенем + циластатин 2 г/сут, тигециклин 100 мг/сут, колистин 160 мг/сут на монотерапию 2 000 мг цефтазидим + 500 мг авиабактам каждые 8 ч.

Д+227 (Д+35 ТФМ) – отмечена положительная динамика в виде купирования дыхательной недостаточности, прекращена ИВЛ (суммарно 83 сут, Д+144-227), пациент экстубирован на фоне самостоятельного эффективного дыхания.

Д+231 (Д+39 ТФМ) – по данным рентгенограммы легких: уменьшение выраженности инфильтративных изменений, С-реактивный белок 64,5 мг/л,

прокальцитонин 0,85 нг/мл. Удален дренаж из плевральной полости.

Д+284 (Д+92 ТФМ) – прекращена терапия руксолитинибом, пациент переведен в гематологическое отделение.

Д+311 (Д+119 ТФМ) стул с тенденцией к оформлению, 200–300 г/сут. Питание комбинированное: самостоятельное и энтеральное через гастростому.

Д+322 (Д+130 ТФМ) – по результатам контрольной биопсии слизистой желудка: неспецифические умеренно выраженные воспалительные изменения, признаков РТПХ и вирусного поражения не выявлено (ПЦР – ННВ-6⁺, CMV⁻, EBV⁻).

Д+384 (Д+192 ТФМ) – пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

Клинический случай № 2

Пациентка М., девочка, 3 года 8 месяцев. Диагноз установлен в декабре 2017 г. Миелодиспластический синдром: рефрактерная анемия с избытком бластов – 1 и фиброзом МФ-1/МФ-2. Проведена терапия гипометилирующими препаратами – 2 курса 5-азациитидина. Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отца) 19.03.2018 г. Первичное непрививление трансплантата. Повторная алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (матери) 03.05.2018 г. Режим кондиционирования немиелоаблативный: флударабин 150 мг/м², мелфалан 100 мг/кг. Профилактика РТПХ: антиtimoцитарный глобулин, такролимус, сиролимус.

Д+8 после повторной ТГСК – сывороточная болезнь, ассоциированная с применением антиtimoцитарного глобулина, осложнившаяся развитием геморрагического васкулита. Положительная динамика в виде достижения апиреksии, регресса сыпи,

кожного зуда и отеков в результате модификации иммуносупрессивной терапии: отмена такролимуса, терапия глюкокортикостероидами 2 мг/кг в 1 сут, этанерцепт 0,33 мг/кг в 1 сут, руксолитиниб 0,16 мг/кг в 1 сут, сиролимус 0,03 мг/кг в 1 сут.

Д+13 – отмечено нарастание уровня билирубина за счет прямой фракции, пациентка из гематологического отделения переведена в ОРИТ.

Д+18 – манифестация симптомов острой РТПХ с поражением кишечника – диарея 800 мл/сут, желудочно-кишечное кровотечение; сепсис – лихорадка, прокальцитонин 2,5 нг/мл, пресепсин 1 850 пг/мл, С-реактивный белок 250 мг/л, СМОД (недостаточность печеночной, дыхательной и церебральной функций), оценка по шкале SOFA составила 10 баллов.

Бактериологическое исследование кала, мочи, зева показало наличие *K. pneumoniae*, полирезистентной по тестам *in vitro* (выявление генов резистентности методами ПЦР не выполнялось). Проводилась антибактериальная (имипенем + циластатин 780 мг/сут), противовирусная (ганцикловир 100 мг/сут) и профилактическая антимикотическая терапия (анидулафунгин 15 мг/сут), заместительная гемотрансфузионная и сопроводительная терапия (рис. 3).

Д+18-24 – рецидивирующее желудочно-кишечное кровотечение на фоне умеренной гипокоагуляции (протромбиновое время 14,5 с, протромбиновый индекс 74%, МНО 1,32, АПТВ 47,7 с, фибриноген 4,5 г/л), несмотря на трансфузию СЗП.

Д+25 – выполнены ФГДС и ФКС с диагностической целью. При исследовании слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки

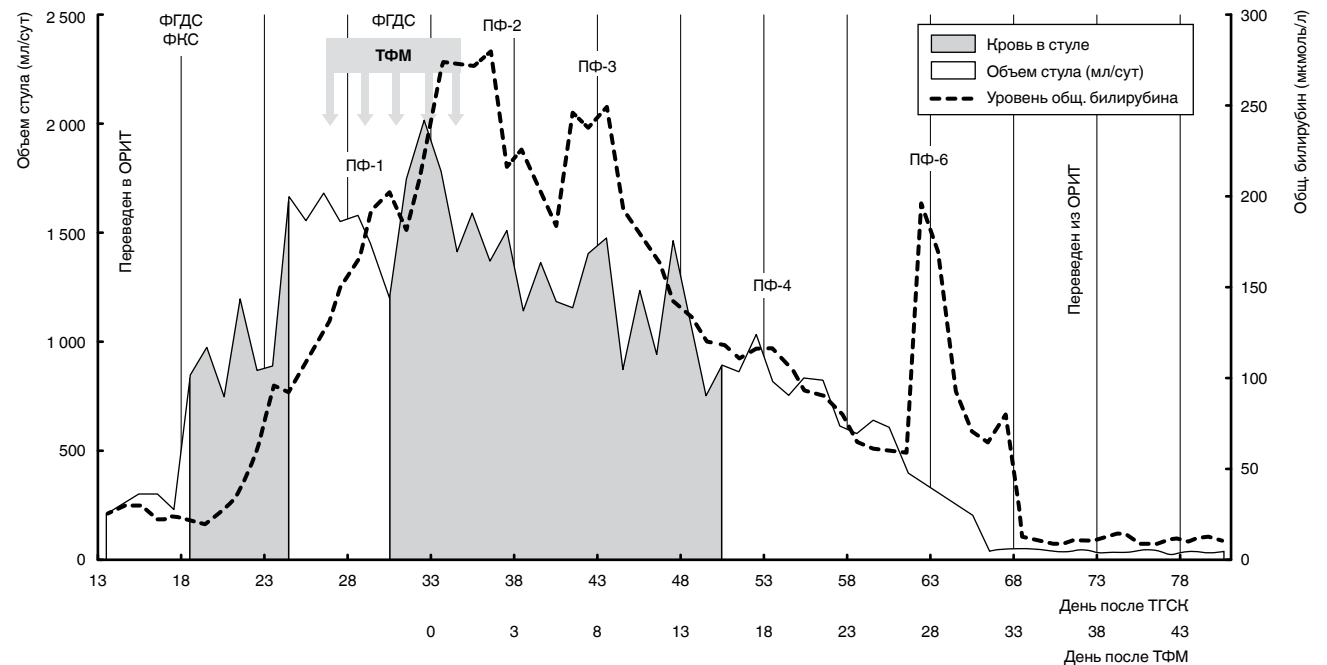


Рис. 3. Схема диагностики, терапии и динамика основных клинических синдромов пациентки М.

Примечание: ПФ – сеанс терапевтического плазмообмена

Fig. 3. Diagnostics, therapy and changes of main clinical syndromes of Patient M.

Note: PF – the manipulation of therapeutic plasma exchange

выявлены множественные подслизистые кровоизлияния, единичные крупные эрозии, с плоскими краями. В толстой кишке слизистая оболочка резко отечная, во всех отделах множественные подслизистые петехиальные кровоизлияния, участки ангиоэктазии, единичные мелкие эрозии. При гистологическом исследовании выявлены множественные мелкие фокусы ядерного рексиса и скудной лимфоцитарной внутриэпителиальной инфильтрацией с формированием очагов деструкции эпителия желез, что было расценено как признаки острой РТПХ (рис. 4а). По данным вирусологического качественного ПЦР-исследования лизата слизистой оболочки толстой кишки выявлен вирус HHV-6⁺. При исследовании кала – клостридиальные токсины А и В не обнаружены.

Д+19-32 – отмечено постепенное увеличение объема стула – максимум 2 025 мл/сут.

Д+27 – выполнена ТФМ от неродственного донора через назодуоденальный зонд: 5 введений по 15 мл в режиме «через день» (рис. 4б). Донор фекальной микробиоты – здоровая женщина 36 лет. Характеристика фекального трансплантата: ОБМ 9×10^{11} /г, *Lactobacillus spp.* 1×10^6 /г, *Bifidobacterium spp.* 3×10^9 /г, *E. coli* 1×10^6 /г, *B. fragilis* 9×10^{10} /г, *F. prausnitzii* 8×10^9 /г, *Enterococcus spp.* $< 1 \times 10^5$ /г.

Уровень С-реактивного белка перед ТФМ был 255 мг/л, прокальцитонина 0,65 нг/мл, гемоглобин 87 г/л, гематокрит 25,3%, число тромбоцитов

10×10^9 /л, лейкоцитов $2,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $1,47 \times 10^9$ /л, лимфоцитов $0,3 \times 10^9$ /л динамика состава фекальной микробиоты, основных лабораторных показателей крови до и после трансплантации фекальной микробиоты представлены на рис. 5 б, в. Антибактериальная терапия до и после ТФМ не отменялась.

Д+36 (Д+9 ТФМ) – прогрессия симптоматики острой РТПХ печени IV степени. Диагноз выставлен, учитывая преобладание быстронарастающего синдрома холестаза над синдромом цитолиза (общий билирубин 280 ммоль/л, АЛТ 100,3 Е/л, АСТ 275 Е/л, щелочная фосфатаза 316 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза 176 Е/л, лактатдегидрогеназа 764 Е/л). В качестве симптоматической терапии проведено 5 сеансов терапевтического плазмообмена донорской плазмой на аппарате «Гемофеникс».

Д+41 (Д+14 ТФМ) – последний эпизод примеси крови в кале. Суммарный объем заместительной гемотрансфузионной терапии составил: 37 доз эритроцитной взвеси, 45 доз тромбоцитарного концентрата, 7 доз свежезамороженной плазмы.

Д+52 (Д+25 ТФМ) – объем кала уменьшился до 500 мл/сут.

Д+59 (Д+32 ТФМ) – оформленный кал.

Д+79 (Д+52 ТФМ) – нормализация билирубина сыворотки крови.

Д+109 (Д+82 ТФМ) – пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

По мере накопления знаний в области метаболизма, протеомики, геномики и опыта применения ТФМ появляется все больше данных о негативном влиянии патологически измененной аутологичной микробиоты пациентов на течение сепсиса [6, 7]. На примере представленных клинических случаев продемонстрированы успешные результаты после ТФМ у пациентов разного возраста в критическом состоянии после алло-ТГСК, у которых ведущим синдромом комплексом, определяющим общую тяжесть состояния, была комбинация острой РТПХ и сепсиса. В результате терапевтического воздействия ТФМ на несколько патогенетических процессов были купированы симптомы острой РТПХ кишечника IV степени, проявляющейся тяжелым рецидивирующим желудочно-кишечным кровотечением, и возросла эффективность антибактериальной терапии.

В обоих клинических случаях отмечена сходная динамика изменения кишечной микробиоты. В первом случае (пациент К.) общая бактериальная масса значительно увеличилась (с 4×10^7 /г до 6×10^{12} /г) за счет *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *B. fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *F. prausnitzii*. Наряду с этими изменениями, отмечено снижение *Citrobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*. У пациентки М. общая бактериальная масса значительно не изменилась (до ТФМ 5×10^{11} /г, после – 2×10^{12} /г).

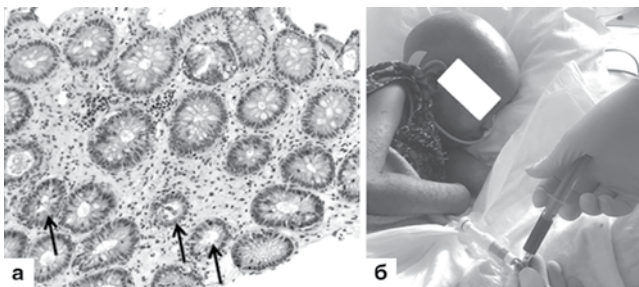


Рис. 4. Гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки и методика введения фекального трансплантата, пациентка М. а. Гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки. Микроскопические изменения, характерные для острой РТПХ: внутриэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация, фокусы ядерного рексиса эпителия желез и частичная деструкция желез (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б. Процедура введения нативного фекального трансплантата через назодуоденальный зонд

Fig. 4. Histological test of colon mucosa and methods of fecal transplant administration, Patient M. а. Histological tests of the colon mucosa. Microscopic changes characteristic of acute GVHD: intraepithelial lymphocytic infiltration, foci of nuclear rhexis of the gland epithelium and partial destruction of the glands (arrows). Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$.

б. The procedure of administration of native fecal transplant through the nasoduodenal tube

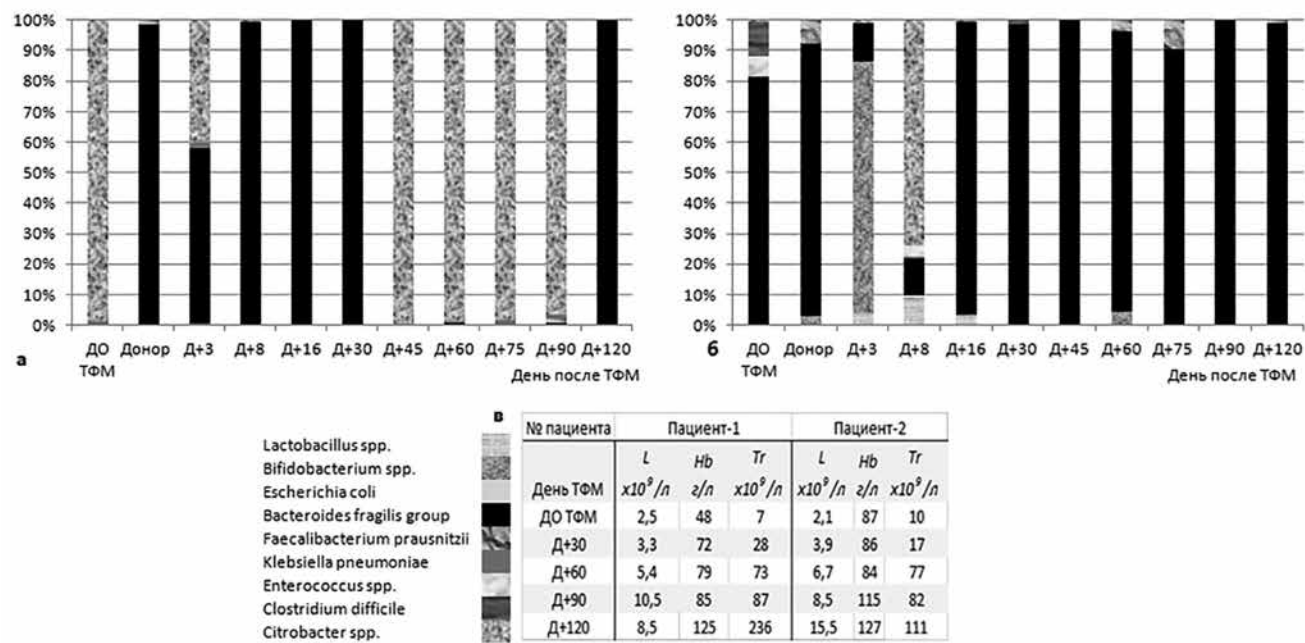


Рис. 5. Динамика состава фекальной микробиоты, основных лабораторных показателей крови до и после трансплантации фекальной микробиоты.

а. Динамика состава фекальной микробиоты по данным ПЦР, пациент К. (1);
б. Динамика состава фекальной микробиоты по данным ПЦР, пациентка М. (2);
в. Динамика показателей клинического анализа крови пациентов 1 и 2.

Fig. 5. Changes in the content of fecal microbiota, main blood count rates before and after fecal microbiota transplantation.

а. Changes in the content of fecal microbiota according to PCR results, Patient K. (1);
б. Changes in the content of fecal microbiota according to PCR results, Patient M. (2);
в. Changes in general blood count result in Patients 1 and 2.

В то же время в период с Д+8 до Д+30 увеличилось количество *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *F. prausnitzii*, *B. fragilis*. Наряду с этими изменениями, к Д+30 отмечено снижение *Citrobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *Clostridium difficile*. После ТФМ следует отметить повышение доли анаэробных бактерий рода бактероидов (*B. fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*), фекалибактериум (*F. prausnitzii*), лактобактерии (*Lactobacillus spp.*), бифидобактерии (*Bifidobacterium spp.*), снижение представителей семейства энтеробактерий (*Citrobacter spp.*, *K. pneumoniae*) и рода энтерококков (*Enterococcus spp.*) (рис. 5а, б).

В литературе описаны аналогичные результаты лечения острой РТПХ кишечника с применением ТФМ [8, 16]. Предположительно, механизм действия ТФМ связан с воздействием отдельных классов микробиоты на местный иммунный ответ. Так, некоторые микроорганизмы, например *Clostridium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, синтезируют из пищевых волокон короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат, пропионат), позитивно влияющие на функцию Т-регуляторных клеток, моделирующих иммунный ответ [14]. Другие представители кишечной микробиоты (*E. coli*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*) продуцируют индол и его производные, которые лимитируют воспаление и повреждение кишечника, ассоциированное с химиолучевой

терапией и/или развитием РТПХ [19]. Таким образом, осуществляется регуляция иммунной системы и местного воспалительного процесса посредством выработки кишечной микробиотой биологически активных веществ, оказывающих влияние на регуляторные клетки.

В клиническом случае № 1 (пациент К.) после ТФМ в бронхоальвеолярном лаваже перестала определяться *K. pneumoniae*, экспрессировавшая карбапенемазы NDM- и OXA-48 типов, однако появился изолят *K. pneumoniae*, чувствительный к карбапенемам. Это наблюдение подтверждает роль кишечной микробиоты в колонизации и инфицировании дыхательных путей пациентов, находящихся в критическом состоянии. Таким образом, потенциальная деколонизация полирезистентных штаммов микроорганизмов после ТФМ расширяет возможности базовой этиотропной антимикробной терапии.

Факт преодоления антибиотикорезистентности за счет колонизации кишечника пациента нормальной микробиотой донора описан в литературе на примере лечения инфекции, вызванной ванкомицин-резистентными энтерококками, карбапенем-резистентными энтеробактериями, а также *E. coli*, продуцирующих карбапенемазу [11, 12].

Возможно, ТФМ, как новая технология, может применяться в условиях реанимационных отде-

лений при инфекционных процессах вызванной поли- или панрезистентной к антибактериальным препаратам флорой, рецидивирующих кишечных кровотечений иммунного и инфекционного генеза, ассоциированных с *Clostridium difficile*, РТПХ кишечника, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона. Острый колит, кишечное кровотечение, геморрагический шок, синдром холестаза, панцитопения, тяжелые респираторные нарушения в описанных клинических случаях не являлись лимитирующим фактором к проведению ТФМ. Кроме того, по всей видимости, нет необходимости прерывать проводимую антибактериальную и иммуносупрессивную терапию.

Применение ТФМ у детей – крайне редкая процедура из-за опасения возможных неблагоприятных событий. Впервые ТФМ проведена за рубежом у ребенка 2 лет при рецидивирующей инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, резистентной к стандартной терапии [13]. В России ТФМ у детей (девочка 10 лет, мальчик 3 лет) впервые была использована у пациентов с РТПХ кишечника после алло-ТГСК [3].

Большое значение при проведении ТФМ имеет возможность быстрого скрининга эффективности метода, особенно у пациентов в критическом состоянии. Для этого можно оценивать уровни фекального кальпротектина – биомаркера с высокой чувствительностью (88,9–100%) и специфичностью от 81,8 до 100%. Данный метод успешно применяется в нашем учреждении с 2012 г. для диагностики и контроля терапии РТПХ с поражением кишечника [2, 5].

Однако, несмотря на простоту выполнения и доказанную клиническую эффективность ТФМ, серьезным аспектом остается инфекционная безопасность метода для пациента. Существуют данные, свидетельствующие о развитии фатальной аспирационной пневмонии и сепсиса после проведения ТФМ [4, 15]. Эти осложнения закономерно связаны с введением большого числа чужеродных микроорганизмов в организм с ослабленной иммунной системой. Тем не менее наш опыт и данные других исследователей [10, 20] в целом показывают эффективность ТФМ.

Выводы

1. ТФМ может рассматриваться как метод «терапии спасения» в составе комбинированной терапии у детей и взрослых в критическом состоянии с острой РТПХ кишечника в сочетании с сепсисом.

2. ТФМ может повышать клиническую эффективность антибактериальных препаратов за счет замещения полирезистентных (позитивных по β-лактамазе) штаммов *K. pneumoniae* и *Pseudomonas spp.* на штаммы, не продуцирующие NDM-металлопротеиназу и сериновые карбапенемазы OXA-48 и KPC.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность за поддержку и помощь в осуществлении лечебно-диагностических мероприятий, а также в подготовке статьи Ю. С. Полушину, О. В. Пироговой, О. В. Паиной, П. В. Кожокар, И. С. Моисееву, Ж. Г. Якимовой, А. А. Спиридоновой, А. Н. Швецову, А. А. Щербакову.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьев Б. В., Зубаровская Л. С., Моисеев И. С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 28–42.
- Голощапов О. В., Вавилов В. Н., Зубаровская Л. С. и др. Фекальный кальпротектин – новый количественный биомаркер острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» с вовлечением кишечника после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. – 2011. – № 4 (1). – С. 3–7.
- Голощапов О. В., Кучер М. А., Суворова М. А. и др. Первый опыт терапии полирезистентных инфекционных осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae*, методом трансплантации фекальной микробиоты у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 3, № 15. – С. 65–74.
- Baxter M., Ahmad T., Colville A. et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota // Transplant Clin. Infect. Diseases. – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 136–137.
- Chiusolo P., Metafuni E., Giammarco S. et al. Role of fecal calprotectin as biomarker of gastrointestinal GVHD after allogeneic stem cell transplantation // Blood. – 2012. – Vol. 120. – P. 4443–4444. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-447326>.

REFERENCES

- Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: current situation, problems, perspectives. *Rossiyskiy Journal Detskoy Gematologii i Onkologii*, 2015, vol. 2, no. 2, pp. 28–42. (In Russ.)
- Goloshchapov O.V., Vavilov V.N., Zubarovskaya L.S. et al. Fecal calprotectin is a new quantitative biomarker of the acute and chronic graft-versus-host disease of the gut after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya Onkogematologiya*, 2011, no. 4 (1), pp. 3–7. (In Russ.)
- Goloshchapov O.V., Kucher M.A., Suvorova M.A. et al. The first experience of management of multiple resistant infectious complications associated with *Clostridium difficile* and *Klebsiella pneumoniae* by fecal microbiota transplantation in the patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infektsionnye Bolezni*, 2017, vol. 3, no. 15, pp. 65–74. (In Russ.)
- Baxter M., Ahmad T., Colville A. et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota. *Transplant Clin. Infect. Diseases*, 2015, vol. 61, no. 1, pp. 136–137.
- Chiusolo P., Metafuni E., Giammarco S. et al. Role of fecal calprotectin as biomarker of gastrointestinal GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2012, vol. 120, pp. 4443–4444. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-447326>.

6. Haak B. W., Littmann E. R., Chaubard J. L. Impact of gut colonization with butyrate producing microbiota on respiratory viral infection following allo-HCT // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, № 26. – P. 2978-2986.
7. Haak B. W., Prescott H. C., Wiersinga W. J. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2042.
8. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W. et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P. 2083-2088.
9. Lee J. H., Lim G. Y. Gastrointestinal complications following hematopoietic stem cell transplantation in children // *Korean J. Radiol.* – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 449-457.
10. Li Q., Wang C., Tang C. et al. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report // *Critical Care*. – 2015 Feb. – P. 19-37. doi:10.1186/s13054-015-0738-7.
11. Mahieu R., Cassisa V., Godefroy A. et al. Effect of faecal microbiota transplantation on mouse gut colonization with carbapenemase-producing *Escherichia coli* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72, № 4. – P. 1260-1262. doi: 10.1093/jac/dkw540.
12. Manges A. R., Steiner T. S., Wright A. J. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review // *Infect. Diseases*. – 2016. – Vol. 48, № 8. – P. 587-592.
13. Russell G., Kaplan J., Ferraro M. et al. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, № 1. – P. e239-e242. doi: 10.1542/peds.2009-3363.
14. Smith P. M., Howitt M. R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // *Science*. – 2013. – Vol. 341. – P. 6145.
15. Solari P. R., Fairchild P. G., Noa L. J. et al. Tempered enthusiasm for fecal transplant // *Clin. Infect. Diseases*. – 2014. – Vol. 59, № 2. – P. 319.
16. Spindelboeck W., Schulz E., Uhl B. et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease // *Haematologica*. – 2017 May. – Vol. 102, № 5. – P. e210-e213.
17. Staffas A., Burgos da Silva M., van den Brink M. R. M. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease // *Blood*. – 2017. – Vol. 129, № 8. – P. 927-933.
18. Tabbara I. A., Zimmerman K., Morgan C. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, № 14. – P. 1558-1566.
19. Swimm A. I., Giver C. R., DeFilipp Z. et al. Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit Graft-versus-Host-Disease // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, № 23. doi: 10.1182/blood-2018-03-838193.
20. Wei Y., Yang J., Wang J. et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20, № 332. doi: 10.1186/s13054-016-1491-2.
21. Zander A. R. Stem cell transplantation for myeloproliferative diseases in the era of molecular therapy // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. – 2017. – Vol. 6, № 4. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-21-27.
6. Haak B.W., Littmann E.R., Chaubard J.L. Impact of gut colonization with butyrate producing microbiota on respiratory viral infection following allo-HCT. *Blood*, 2018, vol. 131, no. 26, pp. 2978-2986.
7. Haak B.W., Prescott H.C., Wiersinga W.J. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 2042.
8. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W. et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*, 2016, vol. 128, pp. 2083-2088.
9. Lee J.H., Lim G.Y. Gastrointestinal complications following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J. Radiol.*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 449-457.
10. Li Q., Wang C., Tang C. et al. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. *Critical Care*, 2015, Feb., pp. 19-37. doi: 10.1186/s13054-015-0738-7.
11. Mahieu R., Cassisa V., Godefroy A. et al. Effect of faecal microbiota transplantation on mouse gut colonization with carbapenemase-producing *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 4, pp. 1260-1262. doi: 10.1093/jac/dkw540.
12. Manges A.R., Steiner T.S., Wright A.J. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infect. Diseases*, 2016, vol. 48, no. 8, pp. 587-592.
13. Russell G., Kaplan J., Ferraro M. et al. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics*, 2010, vol. 126, no. 1, pp. e239-e242. doi: 10.1542/peds.2009-3363.
14. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 2013, vol. 341, pp. 6145.
15. Solari P.R., Fairchild P.G., Noa L.J. et al. Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin. Infect. Diseases*, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 319.
16. Spindelboeck W., Schulz E., Uhl B. et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Haematologica*, 2017, May, vol. 102, no. 5, pp. e210-e213.
17. Staffas A., Burgos da Silva M., van den Brink M.R.M. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood*, 2017, vol. 129, no. 8, pp. 927-933.
18. Tabbara I.A., Zimmerman K., Morgan C. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch. Intern. Med.*, 2002, vol. 162, no. 14, pp. 1558-1566.
19. Swimm A.I., Giver C.R., DeFilipp Z. et al. Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit Graft-versus-Host-Disease. *Blood*, 2018, vol. 132, no. 23. doi: 10.1182/blood-2018-03-838193.
20. Wei Y., Yang J., Wang J. et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, no. 332. doi: 10.1186/s13054-016-1491-2.
21. Zander A.R. Stem cell transplantation for myeloproliferative diseases in the era of molecular therapy. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*, 2017, vol. 6, no. 4. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-21-27.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
Тел.: 8 (812) 338–62–62.

Голощанов Олег Валерьевич

заведующий ОРИТ № 3 НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой,
ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: golocht@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022
Phone: +7 (812) 338–62–62.

Oleg V. Goloshchapov

Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 3 of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: golocht@yandex.ru

Чуракина Дарья Владимировна
студентка лечебного факультета.
E-mail: Churakina.darya@mail.ru

Кучер Максим Анатольевич
доктор медицинских наук, руководитель отдела
клинического питания НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой,
доцент кафедры гематологии, трансфузиологии
и трансплантологии факультета последипломного
образования.
E-mail: doctorkucher@yandex.ru

Клементьева Руслана Викторовна
врач анестезиолог-реаниматолог
ОРИТ № 3.
E-mail: klementeva85@mail.ru

Гостев Владимир Валерьевич
кандидат биологических наук, научный сотрудник.
E-mail: gusev11@gmail.com

Шлык Ирина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного
врача по анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Чухловин Алексей Борисович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией трансплантологии НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой.
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Зубаровская Людмила Степановна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела
детской онкологии, гематологии и трансплантологии
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р. М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии,
трансфузиологии и трансплантологии факультета
последипломного образования.
E-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

Афанасьев Борис Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ
детской онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р. М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии,
трансфузиологии и трансплантологии факультета
последипломного образования.
E-mail: bvafan@gmail.com

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных
болезней Федерального медико-биологического агентства»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9.

Сидоренко Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, заведующий отделом
медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии.
E-mail: sidorserg@gmail.com

Daria V. Churakina
Student of Medical Department.
Email: Churakina.darya@mail.ru

Maksim A. Kucher
Doctor of Medical Sciences, Head of Clinical Nutrition
Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute
of Children Oncology, Hematology and Transplantation,
Associate Professor of Department of Hematology,
Transfusiology and Transplantation
of Post-Graduate Faculty.
Email: doctorkucher@yandex.ru

Ruslana V. Klementeva
Anesthesiologist and Emergency Physician of Intensive Care
and Anesthesiology Department no. 3.
Email: klementeva85@mail.ru

Vladimir V. Gostev
Candidate of Biological Sciences, Researcher.
E-mail: gusev11@gmail.com

Irina V. Shlyk
Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Deputy Chief Doctor
for Anaesthesiology and Intensive Care.
Email: irina_shlyk@mail.ru

Aleksey B. Chukhlovin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Transplantation
Laboratory of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute
of Children Oncology, Hematology and Transplantation.
Email: alexei.chukh@mail.ru

Lyudmila S. Zubarovskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Oncology,
Hematology and Transplantation Department of Raisa
Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology,
Hematology and Transplantation, Professor of Department
of Hematology, Transfusiology and Transplantation
of Post-Graduate Faculty.
E-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

Boris V. Afanasyev
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Raisa
Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology,
Hematology and Transplantation, Head of Department
of Hematology, Transfusiology and Transplantation
of Post-Graduate Faculty.
Email: bvafan@gmail.com

Pediatric Research and Clinical Center
for Infectious Diseases,
9, Professor Popov St., St. Petersburg, 197022.

Sergey V. Sidorenko
Doctor of Medical Sciences, Head of Medical Microbiology
and Molecular Epidemiology Department.
Email: sidorserg@gmail.com

Карев Вадим Евгеньевич

доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией патоморфологии.
E-mail: vadimkarev@yandex.ru

Суворова Мария Александровна

Научно-исследовательская лаборатория ООО Эксплана,
кандидат биологических наук, генеральный директор.
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 14А.
Тел.: 8 (812) 385-00-55.
E-mail: m.suvorova@explana.ru

Vadim E. Karev

Doctor of Medical Sciences,
Head of Pathomorphology Laboratory.
Email: vadimkarev@yandex.ru

Maria A. Suvorova

The Explana Research Laboratory
Candidate of Biological Sciences, General Director.
14A, Academician Pavlov St., St. Petersburg, 197022.
Phone: +7 (812) 385-00-55.
Email: m.suvorova@explana.ru



УГРОЗОМЕТРИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ НЕОНАТОЛОГИИ. ПЛЮСЫ И МИНУСЫ ШКАЛ

О. П. КОВТУН¹, Н. С. ДАВЫДОВА¹, Р. Ф. МУХАМЕТШИН^{1,2}

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

²ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, РФ

Цель: изучить значение угрозометрии в неотложной неонатологии, преимущества и недостатки угрозометрических и прогностических шкал, представленных в литературе.

Результат: анализ широкого спектра данных литературы, касающихся применения шкал в интенсивной неонатологии, с одной стороны, показал приемлемую предиктивную ценность большинства применяемых для прогноза инструментов, с другой – продемонстрировал потенциальные ограничения применения подобных шкал и трудность интерпретации полученных значений применительно к конкретному пациенту. Имеющиеся на сегодня шкалы не учитывают уровень медицинской помощи организации, в которой находится пациент, а также требуют значительного объема лабораторных исследований, доступность которых может быть ограничена. Шкалы, предназначенные для оценки новорожденного на предтранспортирном этапе, не имеют приемлемой точности в определении транспортабельности и не прогнозируют с должной достоверностью смерть в дороге. В этой связи большой интерес представляет сопоставление тактических решений транспортной бригады, принятых на основании клинических данных, с результатами оценки по наиболее доступным прогностическим шкалам.

Ключевые слова: транспортировка новорожденных, угрозометрические шкалы, прогностические шкалы

Для цитирования: Ковтун О. П., Давыдова Н. С., Мухаметшин Р. Ф. Угрозометрия в неотложной неонатологии. Плюсы и минусы шкал // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 74-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-74-83

DISEASE SEVERITY SCORING SYSTEMS IN EMERGENCY NEONATOLOGY. ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF SCALES

O. P. KOVTUN¹, N. S. DAVYDOVA¹, R. F. MUKHAMETSHIN^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²Regional Pediatric Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

Goal: to study the value of disease severity scoring systems in emergency neonatology, the advantages and disadvantages of prognostic scales.

Result: The analysis of a wide range of literature data on the use of scales in intensive neonatology, on the one hand, showed an acceptable predictive value for most of the disease severity scoring systems, on the other hand, showed the potential limitations of using such scales and the difficulty of interpreting the obtained values for a specific patient. The current scales do not take into account the level of medical care of the organization in which the patient is located, and also require laboratory data, which may be not available. Scales designed to assess the newborn at the pre-transport stage do not have acceptable accuracy in determining transportability and do not predict with certainty the death during transfer. In this regard, the comparison of decisions of the transport team, taken on the basis of clinical data, with the results of the assessment according to the most accessible prognostic scales, is of great interest.

Key words: newborn transfer, disease severity scoring systems, prognostic scales

For citations: Kovtun O.P., Davydova N.S., Mukhametshin R.F. Disease severity scoring systems in emergency neonatology. Advantages and disadvantages of scales. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 74-83. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-74-83

Одной из основных задач медицины критических состояний, по мнению ряда авторов [5, 6], является объективное разделение больных по степени тяжести патологического процесса, то есть стандартизованная оценка тяжести состояния (СОТС). При этом возможны разные подходы к решению этой задачи. Опыт клиницистов является индивидуальным, то есть сформированным в рамках практической деятельности отдельно взятого специалиста, что не всегда достаточно для принятия решений, касающихся оценки исхода у конкретного пациента, выбора метода терапии, принятия тактического решения, а также прогностической оценки результатов каждого варианта лечения. Решения, включающие прогнозирование вероятности развития того или иного исхода, включая смерть или инвалидность, часто базируются на личном опыте врача и научно не всегда подтверждены. В то же время прогнозирование исхода у реанимационного больного является неотъемлемой частью деятельности любой транспортной медицинской службы [1, 4]. Это необхо-

димо с целью оптимального распределения технических, материальных, человеческих и временных ресурсов и выбора адекватных терапевтических и диагностических стратегий.

Объем данных, полученных с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, доступных клиницисту, значительно увеличился в течение нескольких последних десятилетий. Большие массивы информации обуславливают значительные объективные трудности в интеграции этих данных для принятия достоверных оценочных и прогностических решений. Необходимость одновременно использовать большие объемы информации может привести к неэффективному процессу принятия решений, неоправданным различиям в терапевтических подходах и к ошибкам. Неправильно оцененный прогноз у пациента отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) чреват или неоправданной эскалацией терапии, которая зачастую сама является небезопасной, или же, наоборот, отказом от терапии в пользу мероприятий

по элементарному поддержанию жизни. Выбор правильного решения играет главную роль при выборе адекватной терапевтической тактики [1]. Для принятия оптимального в смысле эффективности решения возможно использование оценочных и угрозомеретрических шкал.

Проблема выбора угрозомеретрической шкалы является непростой и многогранной. Требуется соблюсти баланс между сложными в расчетах и интерпретации, но высокодостоверными шкалами, и простыми моделями, которые легко воспроизводимы и рассчитываемы, однако обладают низкой предиктивной ценностью. При этом важно помнить, что любая шкала и сочетание факторов риска указывают на вероятность заболеваемости или смертности, но не на смерть конкретного пациента. Существует два принципиально отличных друг от друга подхода к формированию шкал: первый – формирование шкалы на основании клинического опыта и знаний, при этом выбираются наиболее адекватные, по мнению автора, переменные и им присваивается определенный рейтинговый вес. Другой способ – статистический, переменные выбираются на основании математически рассчитанного вклада фактора в результат, его взаимосвязи с исходом. На сегодня большинство шкал формируются статистически, однако нередко на завершающих этапах подвергаются клинической ревизии или коррекции [14].

По своему наполнению шкалы могут быть условно разделены на две группы: физиологические и терапевтические. В основе физиологического принципа лежит взаимосвязь характера и степени физиологической дисфункции с риском летального исхода. Существенный недостаток физиологических шкал заключается в том, что сбор данных для окончательной оценки занимает много времени. Чем длиннее период, за который оценивается состояние пациента, тем более полными будут данные, но тем большее влияние на них будет оказывать проводимое лечение (успешное или безуспешное), т. е. тем менее достоверно оценка по шкале будет отражать состояние пациента при поступлении. Различные шкалы, основанные на физиологическом подходе, требуют разного времени для оценки тяжести состояния. Терапевтический подход основан на том, что уровень инвазивности терапии, необходимой для поддержания витальных функций пациента, связан непосредственно с физиологической нестабильностью, а также коррелирует с риском летального исхода [1]. Этот метод содержит несколько потенциальных проблем. Во-первых, среди специалистов может не быть единого мнения относительно терапии в той или иной ситуации, в этой связи оценка будет отражать не тяжесть состояния пациента, а личные предпочтения конкретного врача. Во-вторых, учреждения разных уровней помощи будут обладать разными терапевтическими возможностями в отношении лечения того или иного состояния, то есть различия в оценке будут характеризовать не разную степень тяжести состояния пациентов,

а разные терапевтические возможности учреждений, что, безусловно, обесценивает шкалу данного типа. В-третьих, шкалы такого типа склонны к «устареванию» по мере появления новых методов терапии, которые не учтены в исходной модели. Напротив, ряд включенных ранее способов могли утратить свою актуальность либо накапливаются данные относительно их неэффективности. Четвертой важной особенностью является изменение неонатальной популяции (увеличение доли детей с относительно низкой и экстремально низкой массой тела – ОНМТ и ЭНМТ, рост выживаемости в этой категории), произошедшее со времени создания и валидации шкал. В такой ситуации валидность шкалы подвергается большим сомнениям и может потребовать актуализации [1, 17].

Важными свойствами прогностических и угрозомеретрических шкал являются дискриминационная способность, калибровка, воспроизводимость [1, 4, 14, 23, 47]. Их детальное описание не будет рассматриваться в данной работе.

В неотложной неонатологии имеется несколько шкал, часть из них предназначены для интегральной оценки тяжести и прогноза летального исхода. Другие созданы как специализированные транспортные и призваны формализовать принятие тактического решения на этапах консультирования и транспортировки ребенка. Угрозомеретрическое обеспечение процесса межгоспитальной транспортировки привлекало внимание исследователей на протяжении многих лет и породило определенное разнообразие шкал. Однако единой принятой стратегии использования данного инструмента нет, транспортные службы различных регионов мира по-разному подходят к решению этой задачи.

В 1992 г. J. E. Gray et al. опубликовали разработанную ими угрозомеретрическую неонатальную шкалу эффективности лечения (NTISS). Она была создана путем изменения системы оценки терапевтического вмешательства (TISS). Из 76 оригинальных параметров TISS 42 были удалены и 28 добавлены для формирования NTISS. NTISS, как и TISS, присваивает баллы с 1 по 4 для различных действий в интенсивной терапии [1–9, 11–13]. Значение NTISS было рассчитано для 1 643 новорожденных, поступивших в ОРИТ для новорожденных (ОРИТН) с 1989 по 1990 г. Показатели NTISS варьировали от 0 до 47 при среднем значении $12,3 \pm 8,7$ (SD). Обнаружена слабая корреляция с массой тела при рождении ($r = -0,11$) или гестационным возрастом ($r = -0,17$), но показатели NTISS хорошо коррелировали с ожидаемыми маркерами тяжести заболевания, включая оценки риска смерти лечащими врачами ($r = 0,70$, $p < 0,0001$), смертность в стационаре ($p < 0,05$). Сделан вывод о том, что NTISS является действительным показателем терапевтической интенсивности, который не зависит от массы тела при рождении и может использоваться как показатель тяжести неонатальной заболеваемости и использования ресурсов [20].

I. H. Goedhuis et al. в работе 1995 г. при оценке шкалы NTISS в популяции недоношенных новорожденных обращают внимание на неоднородную предиктивную ценность в зависимости от массы ребенка. Не было показано достоверной корреляции между оценкой NTISS и массой тела при рождении или гестационным возрастом ($r = -0,07$ и $-0,03$ соответственно). В группе младенцев с ОНМТ показатель NTISS был значительно выше, чем у умерших младенцев (25,9; SD: 4,3) и чем у выживших (15,9; 5,0) в общей популяции. Оценка NTISS не отличалась между младенцами с нормальным и аномальным психомоторным развитием. То есть показатель NTISS при поступлении коррелирует только со смертностью у новорожденных с массой тела менее 1 500 г. Нет корреляции со смертностью у детей с массой при рождении $\geq 1 500$ г с гестационным возрастом или с психомоторным развитием на первом году жизни [18].

N. Oygur et al. в работе 2012 г. проанализировали возможность использования шкалы NTISS с прогностической целью у детей с ОНМТ и ЭНМТ. Предпринята попытка выделения наиболее значимых прогностических факторов из 63 входящих в полную оценку по NTISS в возрасте 24 ч в группе детей с массой $< 1 500$ г ($n = 364$). Прогностическую эффективность для общих переменных оценивали с использованием площади под кривой (AUC) для 1-й группы (500–1 499 г), 2-й (1 000–1 499 г) и 3-й группы (500–999 г). Для каждой группы определены переменные с хорошим прогнозом, а вторая AUC была оценена с использованием только чувствительных переменных. Область ROC-кривой для всех переменных сравнивалась с областью ROC для чувствительных переменных. AUC 1, 2 и 3-й групп со всеми переменными составляли 0,851; 0,834 и 0,749 соответственно. Количество параметров с хорошими прогностическими свойствами составило 33 в 1-й группе, 30 во 2-й группе и 18 в 3-й. AUC для чувствительных переменных составляла 0,848 в 1-й группе, 0,821 во 2-й группе и 0,823 в 3-й группе. NTISS с использованием полного набора параметров, по мнению авторов, менее приемлема для прогноза у детей с ЭНМТ. Это обусловлено тем, что ряд процедур, учитываемых в этой шкале, у пациентов данной категории выполняются стандартно и не играют роли в оценке тяжести. Надо полагать, что шкала NTISS может быть изменена в соответствии с массой тела при рождении, чтобы получить более чувствительное прогнозирование [33].

P. L. Wu et al. в схожей по дизайну работе оценивали детей также в возрасте 48 и 72 ч. Установлено, что при сочетании гестационного возраста, массы тела при рождении и показателя NTISS в 48 ч масса при рождении мало влияет на прогнозируемую вероятность смертности. Показатель NTISS в 48 ч, по-видимому, был эффективен для прогнозирования смертности у недоношенных новорожденных, чья масса тела при рождении менее 1 500 г. Кроме того, гестационный возраст играл более важную

роль в прогнозировании смертности, чем масса при рождении [49].

В литературе описана возможность применения шкалы NTISS для сравнительной оценки деятельности различных учреждений, поскольку она оценивает терапевтическую деятельность в большей степени, чем тяжесть состояния. В качестве эталонной использовалась шкала SNAPPE-II. Показано, что при аналогичных показателях тяжести по SNAPPE-II значение NTISS изменялось во времени в зависимости от клиники, что указывает на различия в проводимой терапии в идентичных когортах пациентов. NTISS может быть полезным инструментом в рамках управления здравоохранением в регионе, при проведении аудита оказания помощи и при анализе операционной деятельности медицинских учреждений, оказывающих помощь новорожденным [32].

Индекс клинического риска для младенцев (CRIB) создан для прогнозирования смертности новорожденных в сроке гестации менее 32 нед. при рождении и сформулирован с использованием данных пациентов, поступавших в четыре ОРИТН 3-го уровня учреждений Великобритании с 1988 по 1990 г. [24]. В работе анализировали данные 812 новорожденных с ОНМТ, из которых 25% умерли. Авторы использовали логистическую регрессию для определения шести значимых предикторов смертности. CRIB оценивает шесть параметров: массу тела при рождении, гестационный возраст, наивысший и наименьший показатель FiO_2 (необходимый для поддержания нормальной сатурации 88–95%), наихудший ВЕ, наличие врожденных пороков. Итоговая оценка основана на сумме этих шести факторов. В оригинальном исследовании результат имел хорошую дискриминационную способность (площадь под ROC-кривой: 0,90), значительно лучше, чем только масса при рождении (0,78) [19, 26, 30]. Другие исследования показали аналогичные значения площади под ROC-кривой, используя данную шкалу: 0,87–0,90 [30]. Простота сбора данных является основным преимуществом шкалы, для расчета этой шкалы требуется около 5 мин, по сравнению с 20–30 мин для некоторых более сложных шкал [11]. Еще одним преимуществом является то, что CRIB оценивается в течение первых 12 ч жизни, это делает ее менее восприимчивой к эффектам лечения. При своей простоте шкала имеет ряд ограничений: во-первых, валидизация производилась до периода массового введения сурфактанта, во-вторых, она формировалась в значительной мере на детях с массой менее 1 500 г, поэтому ее предиктивная возможность при больших массах не известна [1].

В 2003 г. с целью улучшения прогностической ценности предложена CRIB-II, улучшенная версия CRIB [35]. При этом использовались ранее опубликованные данные о смертности в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении, температуры. S. Greenwood et al. выполнили оценку прогностической ценности шкалы CRIB-II в по-

пуляции недоношенных новорожденных. CRIB-II показала существенно лучшую прогностическую ценность в сравнении с гестационным возрастом и массой при рождении в прогнозировании смерти, площадь под кривой (AUC) $\pm$ стандартная ошибка $0,83 \pm 0,01$ против $0,78 \pm 0,01$ и $0,76 \pm 0,01$ соответственно. Показатели CRIB-II были достоверно выше в группе детей с тяжелыми отклонениями в состоянии здоровья, чем у детей, не относящихся к этой группе ($11,9 \pm 2,9$ против $10,1 \pm 2,6$). AUC для CRIB-II ($0,68 \pm 0,02$) существенно не отличались от показателя гестации ($0,65 \pm 0,02$) и массы при рождении ($0,65 \pm 0,02$) в прогнозировании тяжелых отклонений в здоровье [21]. Ряд авторов также указали на высокую чувствительность и специфичность CRIB и CRIB-II, в частности в группе детей с ОНМТ и ЭНМТ [14, 16, 22, 34, 36, 38]. Имеются указания на возможность применения CRIB-II в качестве независимого предиктора развития острого почечного повреждения (отношение шансов = 1,621; 95%-ный доверительный интервал 1,230–2,167; $p = 0,001$) [13].

SNAP, score for neonatal acute physiology (шкала оценки острого состояния новорожденного) была создана как принципиальная альтернатива CRIBS тремя ОПИТН в Бостоне, США, в 1990 г. [40]. Когорта составила 1 643 новорожденных, 154 из которых имели массу менее 1 500 г. Шкала применима к любому пациенту, поступающему в ОПИТН, но малое число детей с ОНМТ в анализируемой популяции обуславливает ее низкую чувствительность в этой категории пациентов [41]. В расчет берутся данные первых 24 ч жизни. Среди них такие «легко доступные на 1-м уровне», как pH, бикарбонат, общий и ионизированный кальций, креатинин, азот мочевины, PaO_2 , PaCO_2 . Выявлена высокая корреляция с другими оценочными системами тяжести, в частности со шкалой NTISS. В отличие от CRIBS, основанной на статистическом анализе, данная шкала была сформирована экспертным мнением. Оригинальная когорта также использовалась для формирования шкалы SNAPPE, дополнительно включившей массу при рождении, низкую оценку по Апгар, факт малой массы к гестационному возрасту [41]. Шкала показала достаточную точность в прогнозировании, но оказалась существенно труднее в сборе данных, чем CRIBS.

Трудность использования SNAP обусловила появление обновленных шкал, 30 отделений реанимации новорожденных в США сформировали расчетную и валидационную когорту из 10 819 и 14 610 новорожденных соответственно [39]. Изменения также предполагали сокращение времени с 12 до 6 ч и включение переменных: масса тела при рождении, гестационный возраст, оценка по Апгар после 5 мин, экскреция мочевины, наименьшее и наивысшее артериальное давление, наихудшее соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, наименьшее значение pH; наличие повреждений, наименьшая температура. Шкалы оказались также легки в получении данных,

как CRIBS. D. K. Richardson с коллегами показали хорошую дискриминацию (0,91) и калибровку (Hosmer – Lemeshow 0,90) для SNAPPEII при прогнозировании смертности.

Существует несколько специализированных шкал, предназначенных для использования при транспортировке новорожденных. В 2004 г. британскими и австралийскими неонатологами была проведена совместная работа по изучению факторов, влияющих на летальный исход у новорожденных. Результаты использованы для создания унифицированной шкалы Mortality Index for Neonatal Transportation (MINT). Сконструирована 7-факторная модель (оценка по Апгар на 1-й мин, масса при рождении, наличие врожденных аномалий, возраст новорожденного, pH, PaO_2 , частота сердечных сокращений на момент обращения). Семь полученных показателей использованы для создания шкалы MINT; значение площади под кривой ROC 0,80 соответствует летальному исходу (неонатальному и перинатальному). В данной шкале используются данные, полученные при первом обращении в неонатальный центр, что позволяет выявить новорожденных с наивысшим риском смерти при первой телефонной консультации, оптимально распределить ресурсы и определить очередность выездов и состав транспортных бригад [12]. Указывается также высокое отрицательное прогностическое значение шкалы MINT [45].

Наибольшее распространение получила шкала TRIPS, Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants (транспортный индекс риска физиологической стабильности новорожденного). Исследовательская группа S. Lee et al. в 2001 г. выполнила большую работу по формированию и оценке валидности угрозометрической шкалы для неонатальной транспортировки. В проспективном режиме в исследование включено 1 723 младенца в 8 отделениях интенсивной терапии новорожденных с 1996 по 1997 г. Для формирования математической прогностической модели использовали логистическую регрессию. Модель позволяет прогнозировать 7-дневную смертность, общую смертность и развитие тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК). TRIPS включает четыре эмпирически взвешенных параметра (температура, кровяное давление, респираторный статус и ответ на внешние стимулы). TRIPS дифференцирует 7-дневную смертность и общую смертность со значением площади под ROC-кривой 0,83 и 0,76 соответственно. Отмечена хорошая калибровка по всему спектру оценок TRIPS и возрастным группам. Увеличение и уменьшение показателей TRIPS после транспорта сопровождались увеличением и уменьшением смертности соответственно. Рабочая область площади по ROC-кривой для прогнозирования тяжелого ВЖК составляла 0,74 [27].

В исследовании J. Alvarado-Socarras et al. оценены факторы, позволяющие прогнозировать летальный исход в категории новорожденных, требующих ме-

жгоспитальной транспортировки. Исследование включало 191 новорожденного, 12,57% из которых умерли. Прогностическая ценность оказалась следующей: TRIPS (скорректированное отношение распространенности [aPR], 1,05, 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 1,02–1,08), масса тела 1 500–2 499 г (aPR, 0,08, 95%-ный ДИ 0,01–0,40), масса тела > 2 500 г (aPR, 0,56, 95%-ный ДИ 0,02–0,19), кардиопатия (aPR, 0,20 95%-ный ДИ 0,05–0,75), врожденные дефекты (aPR, 4,59, 95%-ный ДИ 0,97–21,82) и почечная недостаточность (aPR, 3,69, 95%-ный ДИ 1,26–10,78). Таким образом, оценка по TRIPS, масса тела < 1 500 г, почечная недостаточность, врожденные дефекты (кроме врожденных кардиопатий) были ассоциированы с более высоким риском внутрибольничной смертности. Однако поскольку шкала TRIPS не учитывает указанные показатели, изолированное ее использование для прогнозирования может быть затруднено [9].

Аналогичные результаты, но в более позднем возрасте (средний возраст при переводе 56 дней, SD 45), показаны P. Agora et al. в работе 2014 г. Изменение температуры, как отдельно, так и в сочетании с другими показателями, обуславливало изменение оценки TRIPS (ухудшение или улучшение) у 79% детей [10].

Ряд авторов предпринимают попытки оптимизировать имеющиеся шкалы под свои локальные особенности с целью повышения их предиктивной ценности. В частности, J. B. Gould et al. опубликовали результаты исследования по оптимизации шкалы TRIPS для населения Калифорнии (Ca). По сравнению с перинатальными переменными (0,79) у Ca-TRIPS площадь под ROC-кривой составила для прогнозирования смерти 0,88 у всех младенцев и 0,86 у младенцев, переведенных после 7-го дня. Выполнение корректировки угрозометрической модели позволило увеличить ее точность и воспроизводимость [19].

P. S. Lucas da Silva et al. выполнили оценку эффективности и ценности шкалы TRIPS при прогнозировании ранней смертности со схожими результатами. Шкала TRIPS прогнозировала 7-дневную смертность со значением площади под ROC-кривой 0,80, для тяжелых ВЖК – 0,67, кроме того, калибровка для всех параметров оказалась хорошей ($p = 0,49$). Прогностическая эффективность TRIPS для 7-дневной смертности была аналогична показателям SNAP-II и SNAPPE-II, это позволило авторам утверждать, что шкала TRIPS является полезным инструментом медицинской сортировки при использовании во время первого обращения в транспортную службу [28]. Аналогичные результаты получены в работе G. Luna-Hernández et al. Неонатальная смертность в течение 7 дней после поступления хорошо коррелирует с оценкой по TRIPS. Чувствительность 62% и специфичность 84%; площадь под кривой 0,757 [29].

В недавней работе B.-M. Karlsson et al. проведен сравнительный анализ нескольких шкал: TRIPS,

TRIPS II и California TRIPS (CaTRIPS). С 2004 по 2016 г. осуществлено в общей сложности 1 679 неонатальных транспортировок, из которых 536 ответствовали критериям включения. При расчете площади под ROC-кривой получены следующие значения: 0,8, 0,77, 0,76, 0,8 и 0,78 для оценки TRIPS до транспортировки, показатель TRIPS после транспортировки, показатель CaTRIPS перед транспортировкой, оценка CaTRIPS после транспортировки и TRIPS II соответственно. Значение калибровки по Hosmer – Lemeshow оказалось приемлемым. Авторы указывают, что TRIPS может использоваться в качестве инструмента оценки риска для младенцев во время неонатального транспорта. Вместе с тем точность TRIPS можно улучшить за счет добавления большего количества переменных в систему подсчета [25].

Альтернативный взгляд на применение шкал описывают L. Sasidharan et al. Анализируя в своей работе возможность применения угрозометрии при транспортировке новорожденных, авторы подчеркивают, что сама сортировка является процессом субъективным и основана на клинических потребностях и местной информации. Ретроспективный обзор включал все неотложные трансферы ($n = 599$) в 2015 г. (38 детей, не соответствующих критериям, были исключены). Риск смерти был значительно связан с категориями респираторного статуса ($p = 0,02$), категориями температуры ($p = 0,02$) и категориями ответной реакции ($p < 0,001$), но не с систолическим артериальным давлением ($p = 0,9$) и применением инотропов ($p = 0,06$). Кривая ROC для TRIPS имела AUC (95% ДИ) 0,64 (0,57–0,72) для прогнозирования выживания. Показатель cut off TRIP в 25 баллов имел чувствительность 65% и специфичность 55% для результата. В то время как показатели TRIPS были выше среди оставшихся в живых, полученный уровень cut off для прогнозирования выживания имел скромную чувствительность и специфичность, а следовательно, не может быть непосредственно применим как инструмент сортировки для транспортной бригады [44].

Обновленная шкала оценки транспортного риска изучалась в рамках проспективного исследования, включившего 17 075 детей, поступивших в 15 ОРИТН в 2006–2008 гг. TRIPS-II прогнозировала 7-дневную (ROC = 0,90) и общую смертность в ОРИТН (ROC = 0,87). Кроме того, показана прямая связь между изменениями в TRIPS-II на 12-й и 24-й ч и смертностью. Шкала показала хорошую калибровку по всему спектру оценок TRIPS-II и гестационного возраста при рождении, а также улучшила характеристики моделей прогнозирования, в которых используются гестационный возраст и базовые переменные риска популяции. Таким образом, TRIPS-II – это проверенный инструмент для оценки тяжести состояния при поступлении и в срок до 24 ч [26].

Угрозометрические шкалы могут также использоваться в качестве сравнительного индикатора

деятельности разных транспортных бригад. В исследовании S. H. Eliason et al. проанализирована работа 25 транспортных бригад Канады, использующих шкалу TRIPS. В проспективном режиме обобщены данные 2006–2007 гг., включены дети в сроке гестации ≥ 32 нед., доставленные в возрасте не менее 24 ч. Были доступны данные относительно 2 313 (72,9%) из 3 193 детей, соответствующих критериям включения. Отмечены существенные различия в исходах по данным разных транспортных бригад, факторами, существенно влияющими на изменение в сумме баллов TRIPS, были гендерные показатели, транспортная группа и дистанция. Авторы резюмируют необходимость дальнейших исследований для оптимизации тактики и оценки состояния пациентов [48].

Шкала TRIPS описывается так же, как способ динамической оценки ребенка в начале и в конце транспортировки. В частности, J. C. Romanzeira et al. показали 15%-ное снижение оценки по этой шкале за время транспортировки, обусловленное изменением температуры тела [42].

В литературе имеется ряд работ, анализирующих сравнительную предиктивную ценность различных шкал, однако сравнения эти, как правило, объединяют шкалы различных классов. В частности, G. Bastos et al. выполнили сравнительный анализ нескольких прогностических шкал (CRIB, SNAP, SNAPPE, NTISS) в популяции недоношенных новорожденных. В период с 1992 по 1995 г. включены данные о 186 детях с массой тела до 1 500 г и/или гестационного возраста до 32 нед. Площадь под кривой ROC (для прогнозирования внутрибольничной смертности) составляла: CRIB 0,90; SNAP 0,88; SNAPPE 0,88; NTISS 0,85. Показатель CRIB отмечен как наиболее быстрый в исполнении (всего 5 мин, в отличие от 20–30 мин для других шкал). В целом предиктивная ценность всех упомянутых шкал оказалась высокой и схожей в данной популяции пациентов [11].

Еще одна попытка сравнительного анализа нескольких шкал выполнена в 2002 г. группой M. Eriksson et al. При анализе предиктивной ценности шкал CRIB, NTISS, SNAP, SNAPPE показаны лучшая прогностическая возможность CRIB (площадь под кривой ROC 0,87) и SNAPPE (0,86), тогда как SNAPPE лучше всего подходит для прогнозирования поздних проблем (отклонения в росте и психомоторном развитии, нейросенсорных нарушениях, трудности концентрации внимания и нарушения зрения и слуха) (0,63). Все индексы предсказали ранний результат лучше, чем результат 4-летнего периода. Показатели тяжести течения болезни могут использоваться в качестве инструментов для отслеживания и повышения уровня интенсивной терапии новорожденных, но, к сожалению, они, по-видимому, не имеют большого значения в долгосрочном наблюдении [15].

Аналогичные данные по сравнению ценности шкал в группе детей с ОНМТ и ЭНМТ приводит

L. Vakrilova. По сравнению с массой тела при рождении или только гестационным возрастом шкалы CRIB, SNAP, SNAPPE и их обновления, NTISS являются более надежными инструментами для оценки риска [46].

В большинстве современных систем СОТС, применяемых для работы в условиях ОРИТ, вводимая информация носит параметрический характер и, следовательно, для ее получения требуются соответствующее оборудование и аппаратура. Однако применение всех вышеуказанных шкал в наших условиях затруднительно, поскольку все они требуют наличия данных о газовом составе крови. Возможность лабораторного мониторинга кислотно-основного состояния имеется на ограниченном числе территорий. Инструментальный мониторинг и лабораторные исследования также весьма ограничены. Для широкого внедрения СОТС в неотложную педиатрию необходимо, чтобы в системах, применяемых на «дореанимационном» этапе, параметрические признаки были доступны для лечебно-профилактических учреждений любого уровня реанимационной помощи. В отечественной литературе предложено несколько угрозометрических шкал и созданных на их основе компьютерных систем консультирования. Наибольшее распространение получили система «ДИНАР» и ее модификация «ДИНАР-2, неонатальный» [5], которые позволяют определить степени нарушения всех основных жизненно важных систем: центральной нервной системы, дыхания, гемодинамики, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, водно-электролитного гомеостаза и гемостаза (при подробном, широком опросе). Каждый синдром описывается пятью группами факторов: достаточных, необходимых, невозможных, уточняющих, объясняемых. Априори каждому фактору, в зависимости от группы принадлежности, приписывается определенный вес. По сумме всех весов, имеющихся у больного, система исключает или определяет наличие синдрома. Оценка тяжести состояния пациента связывается с необходимым видом терапии и зависит от физиологического состояния больного, интенсивности и динамики проводимой терапии, ее адекватности и эффективности, а также от минимально необходимого уровня контроля за состоянием пациента. Выбор необходимого уровня интенсивного наблюдения и терапии определяется многофакторно и зависит прежде всего от тяжести состояния и анамнеза пациента. Значительную роль играют динамика состояния, адекватность проводимой терапии, которая определяется автоматически, в зависимости от течения заболевания, и причины ухудшения, особенно связанные с качеством лечения. Степень тяжести состояния прямо пропорциональна оценке в баллах и колеблется от 0 до 60 баллов. В итоге характер оценки тяжести состояния больного в критическом состоянии является комплексным и максимально приближен к оценке ситуации, проводимой врачом. Сравнительный анализ точности

постановки синдромного диагноза консультантами и программой показал, что правильный диагноз устанавливается более чем в 85% случаев. Выбор тактического решения система, по мнению авторов, осуществляет корректнее, чем это делают врачи, поскольку исключаются субъективные факторы [7]. Преимуществом данной системы является возможность оценки при отсутствии лабораторных данных на основании лишь описания клинических признаков. Однако данная система морально и физически устарела. Существуют и другие системы, предполагающие автоматизированное принятие тактического решения. А. Н. Шамаков и др. указывают, что наиболее информативны при анализе состояния сведения о частоте сердечных сокращений, времени наполнения капилляров (симптом «белого пятна»), отношении PO_2/FiO_2 или $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, темпе диуреза, гликемии, температуре, перистальтике кишечника, частоте дыхательных движений, мышечном тонусе, тромбоцитозе, массе при рождении, характере крика. Эти признаки легли в основу предложенного авторами критерия выбора тактических решений (КТР). Для вычисления КТР подсчитываются баллы (единицы) отдельно в каждом классе (А, В, С) и определяется средняя взвешенная величина, которая позволяет выбрать вариант тактического решения и может использоваться для качественного определения тяжести состояния. Чувствительность КТР составила 0,89 [8], но для принятия решений требуется значительное количество лабораторных данных, которые не всегда доступны в учреждении 1-го уровня.

В 2005 г. В. А. Буштерым и др. предложена шкала, предназначенная для работы транспортных бригад и алгоритмизации принятия тактического решения. Для оценки состояния недоношенного новорожденного и определения оптимального времени для транспортировки его в стационар более высокого уровня, с момента его рождения и в течение всего процесса лечения авторами предложено ведение ежедневного протокола динамики состояния. Выполненный авторами анализ показал, что у 87% умерших недоношенных новорожденных общее состояние к моменту их транспортировки из родильных домов более низкого уровня соответствовало 9–14 баллам ($p = 0,001$). У 96,58% выживших новорожденных на момент начала их транспортировки балльная оценка степени тяжести состояния не превышала 8 ($p = 0,001$). Таким образом, если величина суммарного балла, оцененного по клинической шкале прототипа, принимает значения от 0 до 8 – это свидетельствует о том, что транспортировка недоношенного новорожденного в стационар более высокого уровня возможна. Если же величина суммарного балла принимает значения от 9 до 14 – это свидетельствует о крайне тяжелом состоянии недоношенного новорожденного и невозможности его транспортировки [2, 3].

В литературе также описан и альтернативный подход к угрозомерии при осуществлении неона-

тального трансфера. Предварительные данные о факторах риска потребности выполнения тех или иных манипуляций в дороге до начала перевозки новорожденных могут быть полезны для облегчения сортировки и ускорения возвращения бригад. В 2009–2015 гг. проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включены все неонатальные трансферы. Проведен анализ 2 414 транспортировок новорожденных, 71% ($n = 1\,685$) из них были неотложными. Доля пациентов, которые нуждались в крупном вмешательстве, была устойчивой в течение периода исследования (в среднем 16,82%, $p = 0,163$). Пациенты, которым потребовались вмешательства во время транспортировки, имели значительно более низкий постнатальный возраст и значительно чаще переводились во время ночной смены и из стационара второго уровня. Прогностическая модель была построена на основании четырех выбранных переменных (гестационный возраст, гипоксически ишемическая энцефалопатия, респираторные заболевания и возраст более 7 дней послеродового периода) характеризовалась площадью под кривой ROC 0,692 (95%-ный ДИ 0,66–0,72). Авторы делают вывод, что доступная до начала процесса транспортировки новорожденных информация может быть полезна при осуществлении медицинской сортировки, поскольку позволяет прогнозировать потребность в серьезных медицинских вмешательствах со стороны транспортной команды [43].

Использование прогностических и угрозомерических шкал применительно к оценке тяжести, медицинской сортировке и транспортировке новорожденных имеет давнюю историю и сопряжено со значительными трудностями. Во-первых, шкалы валидизированы на прогнозирование риска летального исхода, прогнозирование отдаленных результатов вызывает трудности и характеризуется значительной неточностью и отсутствием явных корреляционных связей. Остается неясной и неочевидной зависимость между риском смерти и принятием тактического решения, зачастую эту взаимосвязь формулируется эмпирически, смерть в дороге также не прогнозируется такими шкалами с приемлемой точностью. В этой связи возникает вопрос, насколько рационально, этично и клинически верно принимать тактическое решение относительно конкретного пациента, опираясь на прогнозируемую общую или 7-суточную смертность. Применительно к медицинской организации 1-го уровня более рациональным выглядит решение об эвакуации пациента с высоким риском смерти, потребности которого в интенсивной терапии не могут быть удовлетворены в учреждении с низким уровнем помощи. Уровень медицинской помощи является вторым важным ограничением применения угрозомерических шкал, так как ни одна из имеющихся в неотложной неонатологии шкал не учитывает в расчетах уровень медицинской организации, в которой находится пациент. Очевидно, что контингент

пациентов, которые могут быть оставлены для проведения интенсивной терапии в учреждении 1-го и 2-го уровней, значительно отличается, поскольку разными возможностями и опытом обладают сами учреждения. Третьим существенным ограничением является необходимость использовать в расчетах лабораторные данные, доступность которых в организациях 1-го уровня является весьма низкой. Подавляющее большинство учреждений не имеют, в частности, рутинного доступа к изучению газового состава крови, что делает невозможным использование большинства прогностических шкал. Оснащение транспортных бригад такой техникой не изменит существенно ситуации, поскольку исключает дистанционную оценку состояния и принятие решения с использованием шкалы.

Таким образом, потребность в угрозомерии является очевидной, шкалы могут использоваться для

стандартизации и унификации оценки состояния пациента, оптимального распределения ресурсов и принятия тактических решений. Ни одна из имеющихся шкал не обладает идеальными характеристиками, и нередко они уточняются и оптимизируются в процессе валидации. Вместе с тем известные трудности не позволяют рассматривать угрозомерические шкалы как однозначный критерий медицинской сортировки новорожденного ребенка. В доступной литературе недостаточно доказательных исследований относительно сопоставления тактических решений транспортной службы, принятых на основании клинических критериев, с оценкой по угрозомерическим шкалам, что свидетельствует об актуальности и перспективности обзора в рамках дальнейшего совершенствования работы реанимационно-консультативных центров новорожденных и транспортных бригад.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – Изд-во «Сотис», 2007. – 140 с.
2. Буштырев В. А., Будник Е. С., Кузнецова Н. Б. Критерии транспортабельности недоношенных новорожденных // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 74–77.
3. Буштырев В. А., Лаура Н. Б., Захарова Н. И. Балльная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 11.
4. Иванов Д. О., Евтюков Г. М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. – СПб.: Человек, 2009. – 612 с.
5. Казаков Д. П., Егоров В. М., Блохина С. И. Организация педиатрической неотложной и реанимационной помощи в крупном регионе. – Екатеринбург, 2005. – 211 с.
6. Казаков Д. П. Система реанимационной и неотложной педиатрической помощи в крупном регионе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2004. – 35 с.
7. Казаков Д. П., Маханек А. О. Информационное обеспечение системы педиатрической реанимационной помощи // Педиатрическая анестезиология, реанимация и интенсивная терапия: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – М., 2001. – С. 127–128.
8. Шмаков А. Н., Кохно В. Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). – Новосибирск, 2007. – 168 с.
9. Alvarado-Socarras J., Berman A., Bernal N. et al. Intra-hospital mortality among neonates transported by ambulance in Colombia // *Pediatr. Int.* – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 571–576.
10. Arora P., Bajaj M., Natarajan G. et al. Impact of interhospital transport on the physiologic status of very low-birth-weight infants // *Am. J. Perinatol.* – 2014. – Vol. 31, № 3. – P. 237–244.
11. Bastos G., Gomes A., Oliveira P. et al. Comparison of four risk scores (CRIB, SNAP, SNAP-PE, NTISS) in preterm newborn infants (article) // *Acta Medica Portuguesa*. – 1997. – Vol. 10, Is. 2–3. – P. 161–165.
12. Broughton S. J., Berry A., Jacobs S. The mortality index for neonatal transportation score: a new mortality prediction model for retrieved neonates // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114, № 4. – P. 424–432.
13. Daga A., Dapaah-Siakwan F., Rajbhandari S. et al. Pediatric diagnosis and risk factors of acute kidney injury in very low birth weight infants // *Neonatology*. – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 258–263.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. *Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy*. [Assessment and prognostic scales in critical medicine]. Izd-vo Sotis Publ., 2007, 140 p.
2. Bushtyrev V.A., Budnik E.S., Kuznetsova N.B. Transportability criteria of preterm newborn infants. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, no. 7, pp. 74–77. (In Russ.)
3. Bushtyrev V.A., Laura N.B., Zakharova N.I. Scores aimed to assess the health of preterm newborn infants with perinatal infections. *Pediatrics*, 2006, no. 3, pp. 11. (In Russ.)
4. Ivanov D.O., Evtyukov G.M. *Intensivnaya terapiya i transportirovka novorozhdennykh detey*. [Intensive care and transportation of newborns]. St. Petersburg, Chelovek Publ., 2009, 612 p.
5. Kazakov D.P., Egorov V.M., Blokhina S.I. *Organizatsiya pедиатрической неотложной и реанимационной помощи в крупном регионе*. [Organization of pediatric critical and intensive care in a big region]. Yekaterinburg, 2005, 211 p.
6. Kazakov D.P. *Sistema reanimatsionnoy i neotlozhnoy pедиатрической помощи в крупном регионе*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [System of critical and intensive pediatric care in a big region. Synopsis of Doct. Diss.]. Yekaterinburg, 2004, 35 p.
7. Kazakov D.P., Makhanev A.O. *Information support of the pediatric intensive care system*. *Pediatrics, anesthesiology, reanimation and intensive therapy: materials of the All-Russian Scientific Practical Conference*. Moscow, 2001, pp. 127–128. (In Russ.)
8. Shmakov A.N., Kokhno V.N. *Kriticheskie sostoyaniya novorozhdennykh (tekhnologiya distantsionnogo konsultirovaniya i evakuatsii)*. [Newborns in critical state (the technology of distant consulting and evacuation)]. Novosibirsk, 2007, 168 p.
9. Alvarado-Socarras J., Berman A., Bernal N. et al. Intra-hospital mortality among neonates transported by ambulance in Colombia. *Pediatr. Int.*, 2014, vol. 56, no. 4, pp. 571–576.
10. Arora P., Bajaj M., Natarajan G. et al. Impact of interhospital transport on the physiologic status of very low-birth-weight infants. *Am. J. Perinatol.*, 2014, vol. 31, no. 3, pp. 237–244.
11. Bastos G., Gomes A., Oliveira P. et al. Comparison of four risk scores (CRIB, SNAP, SNAP-PE, NTISS) in preterm newborn infants (article). *Acta Medica Portuguesa*, 1997, vol. 10, is. 2–3, pp. 161–165.
12. Broughton S.J., Berry A., Jacobs S. The mortality index for neonatal transportation score: a new mortality prediction model for retrieved neonates. *Pediatrics*, 2004, vol. 114, no. 4, pp. 424–432.

14. Dorling J. S., Field D. J., Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. Ed. – 2005. – Vol. 90. – P. F11–F16.
15. Eriksson M., Bodin L., Finnström O. et al. Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? // *Acta Paediatr.* – 2002. – Vol. 91, № 10. – P. 1093–1100.
16. Ezz-Eldin Z. M., Hamid T. A., Youssef M. R. et al. Clinical risk index for babies (crib ii) scoring system in prediction of mortality in premature babies // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. 8–11.
17. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: Review of various neonatal illness scoring systems // *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, № 10. – P. 1373–1380.
18. Goedhuis I. H., Fetter W. P., van der Werf M. et al. How sick is the neonatal intensive care patient? Limited prognostic significance of the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System for mortality and for psychomotor development in the first year of life // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1995. – Vol. 139, № 22. – P. 1137–1141.
19. Gould J. B., Danielsen B. H., Bollman L. et al. Estimating the quality of neonatal transport in California // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33, № 12. – P. 964–970.
20. Gray J. E., Richardson D. K., McCormick M. C. et al. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index // *Pediatrics.* – 1992. – Vol. 90, № 4. – P. 561–567.
21. Greenwood S., EAbdel-latif M., Bajuk B. et al. The NSW and ACT Neonatal Intensive Care Units Audit Group. Can the early condition at admission of a high-risk infant aid in the prediction of mortality and poor neurodevelopmental outcome? A population study in Australia // *Paediatr. Child Health.* – 2012. – Vol. 48, № 7. – P. 588–595.
22. Guenther K., Vach W., Kachel W. et al. Auditing Neonatal Intensive Care: Is PREM a Good Alternative to CRIB for Mortality Risk Adjustment in Premature Infants? // *Neonatology.* – 2015. – Vol. 108, № 3. – P. 172–178.
23. Hosmer D. W., Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd ed. – New York: Wiley. – 2000. – 375 p.
24. International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) Score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive-care units // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 193–198.
25. Karlsson B.-M., Berg J. Transport risk index of physiologic stability: a validation for Swedish conditions // *J. Pediatric and Neonatal Individualized Med.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 22–23.
26. Lee S. K., Aziz K., Dunn M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport Risk Index of Physiologic Stability, version II (TRIPS-II): a simple and practical neonatal illness severity score // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 395–400.
27. Lee S. K., Zupancic J. A., Pendray M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 139, № 2. – P. 220–226.
28. Lucas da Silva P. S., Euzébio de Aguiar V., Reis M. E. Assessing outcome in interhospital infant transport: the transport risk index of physiologic stability score at admission // *Am. J. Perinatology.* – 2012. – Vol. 29, № 7. – P. 509–514.
29. Luna-Hernández G., Varela-Cardoso M., Palacios-Blanco J. C. Utility of a physiologic stability index based on Transport Risk Index of Physiologic Stability (TRIPS) for the evaluation of infants transferred to a specialized hospital // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 45–54.
30. Lund G. C., Green D., Browne R. New CRIB Score: one score for all NICU admissions // *Pediatr. Res.* – 1997. – Vol. 41. – P. 162.
31. Maier R. F., Caspar-Karweck U. E., Grauel E. L. A comparison of two mortality risk scores for very low birthweight infants: Clinical Risk Index for Babies and Berlin Score // *Intens. Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 1332–1335.
32. Mendes I., de Carvalho M., Almeida R. T. et al. Use of technology as an evaluation tool of clinical care in preterm newborns // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 82, № 5. – P. 371–376.
33. Oygur N., Ongun H., Saka O. Risk prediction using a neonatal therapeutic intervention scoring system in VLBW and ELBW preterm infants // *Pediatr. Int.* – 2012. – Vol. 54, № 4. – P. 496–500.
34. Park J. H., Chang Y. S., Ahn S. Y. et al. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 2. – e0192232.
35. Parry G., Tucker J., Tarnow-Mordi W. CRIB II: an update of the Clinical Risk Index for Babies score // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1789–1791.
36. Ramírez-Huerta A. C., Grober-Páez F., Higuera-Almaraz M. A. et al. Clinical risk index for babies II (CRIB II) and weight to predict mortality in preterm
13. Daga A., Dapaah-Siakwan E., Rajbhandari S. et al. Pediatr diagnosis and risk factors of acute kidney injury in very low birth weight infants. *Neonatal.*, 2017, vol. 58, no. 3, pp. 258–263.
14. Dorling J.S., Field D.J., Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.*, Ed., 2005, vol. 90, pp. F11–F16.
15. Eriksson M., Bodin L., Finnström O. et al. Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *Acta Paediatr.*, 2002, vol. 91, no. 10, pp. 1093–1100.
16. Ezz-Eldin Z.M., Hamid T.A., Youssef M.R. et al. Clinical risk index for babies (crib ii) scoring system in prediction of mortality in premature babies. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2015, vol. 9, no. 6, pp. 8–11.
17. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: Review of various neonatal illness scoring systems. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.*, 2018, vol. 31, no. 10, pp. 1373–1380.
18. Goedhuis I.H., Fetter W.P., van der Werf M. et al. How sick is the neonatal intensive care patient? Limited prognostic significance of the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System for mortality and for psychomotor development in the first year of life. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1995, vol. 139, no. 22, pp. 1137–1141.
19. Gould J.B., Danielsen B.H., Bollman L. et al. Estimating the quality of neonatal transport in California. *J. Perinatol.*, 2013, vol. 33, no. 12, pp. 964–970.
20. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C. et al. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*, 1992, vol. 90, no. 4, pp. 561–567.
21. Greenwood S., EAbdel-latif M., Bajuk B. et al. The NSW and ACT Neonatal Intensive Care Units Audit Group. Can the early condition at admission of a high-risk infant aid in the prediction of mortality and poor neurodevelopmental outcome? A population study in Australia. *Paediatr. Child Health*, 2012, vol. 48, no. 7, pp. 588–595.
22. Guenther K., Vach W., Kachel W. et al. Auditing Neonatal Intensive Care: Is PREM a Good Alternative to CRIB for Mortality Risk Adjustment in Premature Infants? *Neonatology*, 2015, vol. 108, no. 3, pp. 172–178.
23. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd ed. New York, Wiley. 2000, 375 p.
24. International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) Score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive-care units. *Lancet*, 1993, vol. 342, pp. 193–198.
25. Karlsson B.-M., Berg J. Transport risk index of physiologic stability: a validation for Swedish conditions. *J. Pediatric and Neonatal Individualized Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 22–23.
26. Lee S.K., Aziz K., Dunn M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport Risk Index of Physiologic Stability, version II (TRIPS-II): a simple and practical neonatal illness severity score. *Am. J. Perinatol.*, 2013, vol. 30, no. 5, pp. 395–400.
27. Lee S.K., Zupancic J.A., Pendray M. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. *J. Pediatr.*, 2001, vol. 139, no. 2, pp. 220–226.
28. Lucas da Silva P.S., Euzébio de Aguiar V., Reis M.E. Assessing outcome in interhospital infant transport: the transport risk index of physiologic stability score at admission. *Am. J. Perinatology*, 2012, vol. 29, no. 7, pp. 509–514.
29. Luna-Hernández G., Varela-Cardoso M., Palacios-Blanco J.C. Utility of a physiologic stability index based on Transport Risk Index of Physiologic Stability (TRIPS) for the evaluation of infants transferred to a specialized hospital. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 2015, vol. 72, no. 1, pp. 45–54.
30. Lund G.C., Green D., Browne R. New CRIB Score: one score for all NICU admissions. *Pediatr. Res.*, 1997, vol. 41, pp. 162,
31. Maier R.F., Caspar-Karweck U.E., Grauel E.L. A comparison of two mortality risk scores for very low birthweight infants: Clinical Risk Index for Babies and Berlin Score. *Intens. Care Med.*, 2002, vol. 28, pp. 1332–1335.
32. Mendes I., de Carvalho M., Almeida R. T. et al. Use of technology as an evaluation tool of clinical care in preterm newborns. *J. Pediatr.*, 2006, vol. 82, no. 5, pp. 371–376.
33. Oygur N., Ongun H., Saka O. Risk prediction using a neonatal therapeutic intervention scoring system in VLBW and ELBW preterm infants. *Pediatr. Int.*, 2012, vol. 54, no. 4, pp. 496–500.
34. Park J.H., Chang Y.S., Ahn S.Y. et al. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 2, pp. e0192232.
35. Parry G., Tucker J., Tarnow-Mordi W. CRIB II: an update of the Clinical Risk Index for Babies score. *Lancet*, 2003, vol. 361, pp. 1789–1791.

- infants less than 32 weeks treated with surfactant // *Gac. Med. Mex.* – 2015. – Vol. 151, № 2. – P. 192–196.
37. Rautonen J., Makela A., Boyd H. CRIB and SNAP: assessing the risk of death for preterm neonates // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1272–1273.
 38. Reid S., Bajuk B., Lui K. et al. NSW and ACT Neonatal Intensive Care Units Audit Group, PSN3J Comparing CRIB-II and SNAPPE-II as mortality predictors for very preterm infants // *Paediatr. Child Health.* – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 524–528.
 39. Richardson D. K., Corcoran J. D., Escobar G. J. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 138. – P. 92–100.
 40. Richardson D. K., Gray J. E., McCormick M. C. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiological severity index for neonatal intensive-care // *Pediatrics.* – 1993. – Vol. 91. – P. 617–623.
 41. Richardson D. K., Phibbs C. S., Gray J. E. Birth-weight and illness severity: independent predictors of neonatal-mortality // *Pediatrics.* – 1993. – Vol. 91. – P. 969–975.
 42. Romanzeira J. C., Sarinho S. W. Quality Assessment of Neonatal Transport performed by the Mobile Emergency Medical Services (SAMU) // *J. Pediatr. (Rio J.)* – 2015. – Vol. 91, № 4. – P. 380–385.
 43. Ros M., Sánchez García L., Pérez Grande M. et al. Predictive model to anticipate the need of major medical interventions by specialized newborn transport team // *J. Pediatric and Neonatal Individualized Med.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 25.
 44. Sasidharan L., Sampath S., Patston K. et al. Transport risk index of physiologic stability (TRIPS): validating TRIPS for UK regional neonatal transfer service // *J. Pediatric and Neonatal Individualized Med.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 24–25.
 45. Sutcuoglu S., Celik T., Alkan S. et al. Comparison of neonatal transport scoring systems and transport-related mortality score for predicting neonatal mortality risk // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 113–116.
 46. Vakrilova L. Scoring systems for assessing illness severity and predicting outcome in very low birth weight infants // *Akush. Ginek. (Sofia).* – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 37–41.
 47. Van Erkel A. R., Pattynama P. M. T. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology // *Eur. J. Radiol.* – 1998. – Vol. 27. – P. 88–94.
 48. Whyte H., Dow K., Cronin C. M. et al. Canadian Neonatal Network. Variations in transport outcomes of outborn infants among Canadian neonatal intensive care units // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 377–382.
 49. Wu P. L., Lee W. T., Lee P. L. et al. Predictive power of serial neonatal therapeutic intervention scoring system scores for short-term mortality in very-low-birth-weight infants // *Pediatr. Neonatol.* – 2015. – Vol. 56, № 2. – P. 108–113.
 36. Ramírez-Huerta A.C., Grober-Páez F., Higuera-Almaraz M.A. et al. Clinical risk index for babies II (CRIB II) and weight to predict mortality in preterm infants less than 32 weeks treated with surfactant. *Gac. Med. Mex.*, 2015, vol. 151, no. 2, pp. 192-196.
 37. Rautonen J., Makela A., Boyd H. CRIB and SNAP: assessing the risk of death for preterm neonates. *Lancet*, 1994, vol. 343, pp. 1272-1273.
 38. Reid S., Bajuk B., Lui K. et al. NSW and ACT Neonatal Intensive Care Units Audit Group, PSN3J Comparing CRIB-II and SNAPPE-II as mortality predictors for very preterm infants. *Paediatr. Child Health*, 2015, vol. 51, no. 5, pp. 524-528.
 39. Richardson D.K., Corcoran J.D., Escobar G.J. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J. Pediatr.*, 2001, vol. 138, pp. 92-100.
 40. Richardson D.K., Gray J.E., McCormick M.C. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiological severity index for neonatal intensive-care. *Pediatrics*, 1993, vol. 91, pp. 617-623.
 41. Richardson D.K., Phibbs C.S., Gray J.E. Birth-weight and illness severity: independent predictors of neonatal-mortality. *Pediatrics*, 1993, vol. 91, pp. 969-975.
 42. Romanzeira J.C., Sarinho S.W. Quality Assessment of Neonatal Transport performed by the Mobile Emergency Medical Services (SAMU). *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2015, vol. 91, no. 4, pp. 380-385.
 43. Ros M., Sánchez García L., Pérez Grande M. et al. Predictive model to anticipate the need of major medical interventions by specialized newborn transport team. *J. Pediatric and Neonatal Individualized Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 25,
 44. Sasidharan L., Sampath S., Patston K. et al. Transport risk index of physiologic stability (TRIPS): validating TRIPS for UK regional neonatal transfer service. *J. Pediatric and Neonatal Individualized Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 24-25.
 45. Sutcuoglu S., Celik T., Alkan S. et al. Comparison of neonatal transport scoring systems and transport-related mortality score for predicting neonatal mortality risk. *Pediatr. Emerg. Care*, 2015, vol. 31, no. 2, pp. 113-116.
 46. Vakrilova L. Scoring systems for assessing illness severity and predicting outcome in very low birth weight infants. *Akush. Ginek. (Sofia)*, 2011, vol. 50, no. 1, pp. 37-41.
 47. Van Erkel A.R., Pattynama P.M.T. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology. *Eur. J. Radiol.*, 1998, vol. 27, pp. 88-94.
 48. Whyte H., Dow K., Cronin C.M. et al. Canadian Neonatal Network. Variations in transport outcomes of outborn infants among Canadian neonatal intensive care units. *Am. J. Perinatol.*, 2013, vol. 30, no. 5, pp. 377-382.
 49. Wu P.L., Lee W.T., Lee P.L. et al. Predictive power of serial neonatal therapeutic intervention scoring system scores for short-term mortality in very-low-birth-weight infants. *Pediatr. Neonatal.*, 2015, vol. 56, no. 2, pp. 108-113.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
Тел./факс: 8 (343) 214–86–52.

Ковтун Ольга Петровна

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, ректор.
E-mail: kovtun@usma.ru

Давыдова Надежда Степановна

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

Мухаметшин Рустам Фаридович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и
трансфузиологии.
E-mail: rustamFM@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Ural State Medical University,
3, Repina St.,
Yekaterinburg, 620028.
Phone/Fax: +7 (343) 214-86-52.

Olga P. Kovtun

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of the Russian Academy of Sciences, Rector.
Email: kovtun@usma.ru

Nadezhda S. Davydova

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology,
Intensive Care, Toxicology and Transfusiology Department.
Email: davidovaeaka@mail.ru

Rustam F. Mukhametshin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Anesthesiology, Intensive Care, Toxicology and Transfusiology
Department.
Email: rustamFM@yandex.ru



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШКАЛ QUICK SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (QSOFA) И NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) В ПРОГНОЗЕ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ ПРИЕМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М. Н. АСТАФЬЕВА, В. А. БАГИН, А. В. МОЛДОВАНОВ, В. А. РУДНОВ, В. А. БАУМ, Д. В. ФИЛИПОВА, М. С. АНДРЕЕВА,
М. А. АПРЕСОВА, О. Н. СЫТЫХ, О. Е. КРАСНОПЕРОВА

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

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

SCALES OF QUICK SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (QSOFA) AND NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) AIMED TO PREDICT OUTCOMES IN THE PATIENTS IN HOSPITAL ER: PROSPECTIVE OBSERVATION STUDY

M. N. ASTAFIEVA, V. A. BAGIN, A. V. MOLDOVANOV, V. A. RUDNOV, V. A. BAUM, D. V. FILIPPOVA, M. S. ANDREEVA, M. A. APRESOVA,
O. N. SYTYKH, O. E. KRASNOPEROVA

Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

В настоящее время однозначно не определены наиболее эффективные критерии оценки прогноза исходов у пациентов на этапе приемного отделения. Несколько исследований, сравнивающих ценность шкал qSOFA и NEWS в прогнозе исходов у данной когорты пациентов, были проведены в странах с высоким уровнем доходов населения, таких как Великобритания и США. Информационная ценность шкал qSOFA и NEWS в прогнозе исходов у пациентов на этапе приемного отделения в странах со средним и низким уровнем доходов в настоящее время не изучена.

Цель: сравнение ценности шкал qSOFA и NEWS в прогнозе летальности, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и длительности пребывания в ОРИТ у пациентов приемного отделения на примере многопрофильного стационара в Российской Федерации.

Материалы и методы. Одноцентровое проспективное обсервационное исследование проведено на базе приемного отделения общехирургического и терапевтического профиля МАУЗ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга в течение двух недель в июне и июле 2018 г. В исследование включены все пациенты, подлежащие неотложной госпитализации в стационар через приемное отделение общехирургического и терапевтического профиля независимо от нозологии. Исключены из исследования пациенты, в истории болезни которых отсутствовала необходимая информация (демографические, клинические показатели или данные об исходах). Данные 287 пациентов были проанализированы на этапе включения в исследование, 17 пациентов были исключены в соответствии с критериями исключения.

В окончательный анализ вошли данные 270 пациентов. Точки исследования: госпитализация в ОРИТ, длительность пребывания в ОРИТ более 1 сут, комбинированный исход (считался положительным при наступлении любого из двух событий: летальный исход или длительность пребывания в ОРИТ более 1 сут). Сравнение информационной ценности изучаемых шкал проводилось на основании ROC-анализа.

Результаты исследования. В прогнозе госпитализации в ОРИТ площадь под ROC-кривой шкалы qSOFA составила 0,629 (95%-ный ДИ 0,557–0,701), шкалы NEWS – 0,687 (95%-ный ДИ 0,608–0,767), $p = 0,022$. В прогнозе длительности пребывания в ОРИТ более 1 сут площадь под ROC-кривой шкалы qSOFA составила 0,760 (95%-ный ДИ 0,669–0,852), шкалы NEWS – 0,833 (95%-ный ДИ 0,808–0,895), $p = 0,028$. В прогнозе комбинированного исхода площадь под ROC-кривой шкалы qSOFA составила 0,774 (95%-ный ДИ 0,720–0,823), шкалы NEWS – 0,856 (95%-ный ДИ 0,808–0,895), $p = 0,005$.

Обсуждение. В исследовании М. М. Churpek et al. 2016 г. площадь под ROC-кривой шкалы NEWS достоверно превосходила площадь под ROC-кривой шкалы qSOFA в прогнозе летальности у пациентов вне ОРИТ: 0,77 и 0,69 соответственно. В исследовании R. Goulden et al. не обнаружено достоверной разницы между площадями под ROC-кривыми шкал qSOFA и NEWS в прогнозе как летальности (0,62 и 0,65 соответственно), так и госпитализации в ОРИТ (0,59 и 0,64 соответственно) у пациентов Emergency Department. В исследовании О. С. Redfern площадь под ROC-кривой шкалы NEWS достоверно превосходила площадь под

ROC-кривой шкалы qSOFA в прогнозе летальности и/или госпитализации в ОРИТ у пациентов вне ОРИТ: 0,81 и 0,67 соответственно. В нашем исследовании площадь под ROC-кривой шкалы NEWS достоверно превосходила площадь под ROC-кривой шкалы qSOFA в прогнозе всех изученных исходов: 0,69 и 0,63 соответственно в прогнозе госпитализации в ОРИТ, 0,83 и 0,76 соответственно в прогнозе длительности пребывания в ОРИТ более 1 сут, 0,86 и 0,77 соответственно в прогнозе

летальности и/или длительности пребывания в ОРИТ более 1 сут.

Заключение. Шкала NEWS превосходит шкалу qSOFA в прогнозе госпитализации в ОРИТ, длительности пребывания в ОРИТ более 1 сут, а также летальности и/или длительности пребывания в ОРИТ более 1 сут у пациентов приемного отделения общехирургического и терапевтического профиля многопрофильного стационара Российской Федерации.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Астафьева Мария Николаевна

врач анестезиолог-реаниматолог ОАР

№ 5 МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»,

e-mail: mariaastafyeva@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Maria N. Astafieva

Anesthesiologist and Emergency Physician of Intensive Care and

Anesthesiology Department no. 5. Municipal Clinical Hospital no. 40,

Email: mariaastafyeva@gmail.com

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-85-86>



ПРИМЕНЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ТРЕНАЖЕРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

А. В. ВЛАСЕНКО^{1,2}, А. Г. КОЛЯКИН¹, Е. П. РОДИОНОВ^{1,2}, Е. А. ЕВДОКИМОВ²

¹ФГБУ «ГКБ им. С. П. Боткина» ДЗ г. Москвы, Москва, РФ

²ФГБУ «РМАНПО» МЗ РФ, Москва, РФ

RESPIRATORY EXERCISE MACHINES WITHIN COMPLEX MANAGEMENT OF ACUTE RESPIRATORY FAILURE OF VARIOUS GENESIS

A. V. VLASENKO^{1,2}, A. G. KORYAKIN¹, E. P. RODIONOV^{1,2}, E. A. EVDOKIMOV²

¹Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

На всех этапах комплексного лечения острой дыхательной недостаточности (ОДН) различного генеза необходимо применение тех или иных методов респираторной терапии (РТ). Современные медицинские технологии предоставляют большой выбор простых неинвазивных и эффективных способов РТ (побудительная спирометрия, дыхание с положительным давлением на выдохе, дыхание с положительным давлением (EzPAP), положительное давление на выдохе с высокочастотной осцилляцией легких, интрапюльмональная перкуссионная вентиляция, экстраторакальная высокочастотная осцилляция грудной клетки и др.). Рациональное использование этих методик позволяет улучшить результаты лечения пациентов с ОДН. В настоящее время перечисленные способы широко используют у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, а также для профилактики развития и лечения послеоперационных легочных

осложнений. Необходима разработка новых эффективных алгоритмов применения методов РТ в разных клинических ситуациях.

Цель исследования: сравнение клинической эффективности применения высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) и комбинированного использования ВПО с EzPAP при развитии ОДН различного генеза.

Материалы и методы. Проспективно у 23 пациентов (15 мужчин, 8 женщин, возраст от 21 года до 67 лет) при развитии ОДН паренхиматозного типа вследствие тупой травмы груди (ТТГ), тяжелой сочетанной неторакальной травмы (ТСТ) или внебольничной пневмонии (ВП) РП начинали: в группе А ($n = 12$, 8 мужчин, 4 женщины) с применения ВПО (Airvo-2, Optiflow – F&P), в группе В ($n = 11$, 7 мужчин, 4 женщины) – с комбинированного применения ВПО и EzPAP (Smiths Medical). Больным в каждой группе индивидуально подбирали и коррек-

тировали параметры ВПО и EzRAP. ВПО проводили по 16–24 ч в сутки, сеансы EzRAP 8–12 раз в сутки по 10–20 мин. Анализировали динамику показателей газообмена и биомеханики легких, частоту интубаций, развития пневмонии, продолжительность РП и лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), летальность в ОРИТ.

Результаты. В группе В, по сравнению с группой А, отмечали: в среднем со 2-х сут исследования значимо более высокий индекс оксигенации (в среднем на 32,4%) и значимо большую жизненную емкость легких (в среднем на 24%), значимо меньшую частоту развития пневмонии у пациентов с ТТГ и ТСТ (18,2 и 33,3% соответственно), интубаций

(1 (9,1%) и 3 (25%) пациента соответственно), а также значимо меньшую продолжительность РП (в среднем 7,1 и 10,2 сут соответственно), больший период времени без интубации у интубированных пациентов (в среднем 4,2 и 1,8 сут соответственно), меньшую продолжительность лечения в ОРИТ (в среднем 9,5 и 13,3 сут соответственно), без достоверных различий летальности в ОРИТ (1 пациент в каждой группе).

Заключение. При развитии ОДН вследствие ТТГ, ТСТ и ВП сочетанное применение ВПО и EzRAP потенцирует терапевтические эффекты этих методов и улучшает результаты лечения ОДН по сравнению с использованием только ВПО.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Власенко Алексей Викторович

заведующий отделом хирургической реанимации
ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» ДЗ г. Москвы,
профессор кафедры анестезиологии и неотложной
медицины РМАНПО МЗ РФ,
e-mail: dr.vlasenko67@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Aleksey V. Vlasenko

Head of Surgical Intensive Care Department of Botkin
Municipal Clinical Hospital, Professor of Anesthesiology
and Emergency Care Department of Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education
Email: dr.vlasenko67@mail.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-86-87>



ОСОБЕННОСТИ ВАЗОПРЕССОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕРМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ

А. А. КЛЕУЗОВИЧ, В. В. КАЗЕННОВ, А. Н. КУДРЯВЦЕВ, Г. П. ПЛОТНИКОВ, А. В. КОРНЕЕВ, А. А. ПОНОМАРЕВ, А. Г. ЧИЖОВ,
А. А. АЛЕКСЕЕВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» МЗ РФ, Москва, РФ

SPECIFIC VASOPRESSOR THERAPY IN CASE OF SEPTIC SHOCK IN THE PATIENTS WITH SEVERE THERMAL INJURY

A. A. KLEUZOVICH, V. V. KAZENNOV, A. N. KUDRYAVTSEV, G. P. PLOTNIKOV, A. V. KORNEEV, A. A. PONOMAREV, A. G. CHIZHOV,
A. A. ALEKSEEV

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

Основные направления интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком при обширном термическом поражении нацелены на быструю стабилизацию гемодинамики и поддержание перфузии органов. Патогенетическим методом выбора при развитии септического шока является вазопрессорная терапия норэпинефрином. Рекомендовано поддержание целевого уровня САД ≥ 65 мм рт. ст. Однако у некоторых категорий больных, например с исходной артериальной гипертензией (АГ), более высокие целевые значения САД приводят к меньшему риску развития острой почечной недостаточности и проведения почечно-заместительной терапии (ПЗТ).

Цель: улучшение результатов лечения ожоговых больных с септическим шоком.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 121 пациента с септическим шоком при тяжелом термическом поражении, в том числе 43 пациентов с хронической АГ. Определяли зависимость между уровнями САД и функцией почек (необходимость достижения СКФ > 60 мл $\cdot$ мин $^{-1}$ $\cdot$ м $^{-2}$), влияющих на проведение ПЗТ.

Результаты. По достижении СКФ > 60 мл/мин в группе пациентов с исходной АГ уровень САД оказался выше в сравнении с группой без АГ (78,4 и 70,2 мм рт. ст. соответственно), а средний

температура диуреза составлял 97 ± 11 и 85 ± 17 мл/ч. При этом дозы норадреналина и длительность его применения в группах были сопоставимы. Линейный регрессионный анализ показал зависимость между САД и темпом диуреза, которая была более выраженной у пациентов с АГ. В группе пациентов с исходной АГ, в которой поддерживали более высокие уровни САД, доля пациентов, потребовавших проведения ПЗТ, была значимо ниже: 14% против 38%. Лактат при РОС-анализе не показал убедительных данных в оценке прогноза необходимости ПЗТ (чувствительность – 0,917, специфичность – 0,631, Cut-off – 2,5 ммоль/л) и в прогнозе летально-

сти (чувствительность – 0,721, специфичность – 0,688, Cut-off – 2,7 ммоль/л).

Заключение. У больных с исходной АГ порог САД, поддерживающий соответствующую скорость гломерулярной фильтрации, оказался статистически значимо более высоким. Уровень САД, обеспечивающий скорость гломерулярной фильтрации $60 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$, целесообразно рассматривать в качестве объективного индивидуального целевого показателя при оценке адекватности лечения больного с септическим шоком. Персонализированный подход к терапии, направленной на стабилизацию гемодинамики и оптимизацию перфузии, позволит избежать развития осложнений, связанных с почечной дисфункцией.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Клеузович Артем Александрович

врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ,
e-mail: akleuzovich@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Artem A. Kleuzovich

Anesthesiologist and Emergency
Physician of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
Email: akleuzovich@gmail.com

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-87-88>



ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВЕНТИЛЯЦИИ НА ДАВЛЕНИЕ В ЛУКОВИЦЕ ЯРЕМНОЙ ВЕНЫ ПРИ КРАНИОТОМИИ В ПОЛОЖЕНИИ СИДЯ

Р. С. ЛАКОТКО, Д. А. АВЕРЬЯНОВ, А. В. ЩЕГОЛЕВ, М. В. КУЗНЕЦОВ, А. А. ДУБИНИН, Ю. М. БАРАНЕНКО

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

THE EFFECT OF VENTILATION FACTORS ON THE PRESSURE IN BULB OF JUGULAR VEIN DURING CRANOTOMY IN THE SITTING POSITION

R. S. LAKOTKO, D. A. AVERYANOV, A. V. SCHEGOLEV, M. V. KUZNETSOV, A. A. DUBININ, YU. M. BARANENKO

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

Наиболее серьезным осложнением нейрохирургических операций, выполняемых в положении пациента сидя, является венозная воздушная эмболия (ВВЭ). По данным литературы, ее распространенность колеблется в диапазоне от 6 до 86%. Для профилактики и лечения ВВЭ предложен ряд методик. С целью контроля эффективности данных методик используют внутрисинусное давление (ВСД). Его недостатками являются высокая инвазивность и сложность в обеспечении доступа, что ограничивает его широкое применение. Более простым и доступным для анестезиолога является измерение давления в верхней луковиче яремной вены (ДЛЯВ).

Цель: определить динамику ДЛЯВ при влиянии на него положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и уменьшения минутной вентиляции легких.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование 66 пациентов (29 мужчин, 37 женщин). Возраст от 20 до 72 лет (42 ± 12). Критерии включения: плановая краниотомия сидя. Критерии исключения: отказ от исследования. Катетеризацию верхней луковичи яремной вены выполняли катетером Цертофикс Моно S под УЗИ-навигацией на стороне оперативного вмешательства. В положении сидя датчик обнуляли в проекции виллизиева круга, затем фиксировали стабильное значение ДЛЯВ. Для оценки влияния ПДКВ, EtCO_2 на ДЛЯВ у пациентов с ДЛЯВ ниже 0 мм рт. ст. последовательно фиксировали показатели сначала при ПДКВ 15 см вод. ст. и EtCO_2 36 мм рт. ст., далее при ПДКВ 0 см вод. ст. и EtCO_2 44 мм рт. ст. и наконец при ПДКВ 15 см вод. ст. и EtCO_2 44 мм рт. ст. Статистическую обработку

осуществляли с помощью R-версии 3.5.1 (RStudio версия 1.1).

Результаты. У пациентов в положении сидя ДЛЯВ составило -3 (-5; -1) мм рт. ст. После усадки положительное ДЛЯВ сохранилось лишь у 11 (16,7%; 95%-ный ДИ 8,6–27,8) человек. Данные пациенты были исключены из исследования. При сравнении ДЛЯВ до и после изменения ПДКВ различий не выявлено ($Z = -0,9784, p = 0,3964$). Статистически значимых различий в ДЛЯВ не было и при изменении вентиляции ($Z = -1,3324, p = 0,2305$). При одновременном изменении вентиляции и ПДКВ ДЛЯВ достоверно увеличилось в среднем на 1 мм рт. ст. ($Z = -2,1039, p = 0,04187$), при этом лишь в одном наблюдении (1,8%; 95%-ный ДИ 0,04–9,7) ДЛЯВ превысило нулевое значение.

Обсуждение. Катетеризация верхней луковичной яремной вены в рутинной практике проста, а связь с ВСД очевидна, так как яремная вена является продолжением сигмовидного синуса, а ее верхняя луковича самым близким к нему участком. Разница ВСД и ДЛЯВ составляет в районе 1–2 мм рт. ст.

Методы, позволяющие безопасно повысить ДЛЯВ и, соответственно, ВСД, могут нивелировать один из факторов развития ВВЭ и, вероятно, снизить риск ее развития как такового или умень-

шить тяжесть. Методом воздействия на него является создание повышенного давления в правом предсердии и увеличение объемного мозгового кровотока. Тем не менее увеличение ПДКВ для предотвращения ВВЭ следует рассматривать критически, изолированное его применение не способно справиться с градиентом и значимо повлиять на ДЛЯВ, что продемонстрировано в данном исследовании.

Известно, что вследствие сопряжения «EtCO₂ – мозговой кровоток» в пределах от 20 до 80 мм рт. ст. EtCO₂ напрямую повышает мозговой кровоток, что в конечном счете может привести к нивелированию отрицательного ВСД. Несмотря на то что изолированное использование данного метода в представленной работе не привело к значимому повышению ДЛЯВ, совместное применение ПДКВ и изменение вентиляции привело хоть и к незначительному, но достоверному повышению ДЛЯВ. В полной мере судить об эффективности такого подхода не представляется возможным, так как лишь в одном наблюдении ДЛЯВ превысило 0 мм рт. ст.

Вывод. Изолированное применение ПДКВ и изменения вентиляции не приводят к повышению ДЛЯВ, в то время как их комбинация способствует его увеличению.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лакотко Роман Сергеевич

адъюнкт кафедры анестезиологии и реаниматологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
e-mail: rom-sl@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Roman S. Lakotko

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department of S.M. Kirov Military Medical Academy,
Russian Ministry of Defense,
Email: rom-sl@mail.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-88-89>



ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ГРИППА А/Н1Н1/09 В 2019 Г.

С. А. ЛУКЬЯНОВ, К. Г. ШАПОВАЛОВ, А. В. МАЛЯРЧИКОВ, Е. С. КОЗЛОВА, Е. А. МАМКИНА, Д. Ю. КОННОВ

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

SPECIFIC PARAMETERS OF RESPIRATORY SUPPORT IN SEVERE FORMS OF INFLUENZA A/H1N1/09 IN 2019

S. A. LUKYANOV, K. G. SHAPOVALOV, A. V. MALYARCHIKOV, E. S. KOZLOVA, E. A. MAMKINA, D. YU. KONNOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

В 2019 г. во время эпидемии гриппа штамма А/Н1Н1/09 в Забайкалье более 120 пациентов были госпитализированы в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у ряда из них ввиду развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) проводили респираторную поддержку, в том числе неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ). Частота летальных исходов у пациентов,

нуждающихся в респираторной поддержке при гриппе А/Н1Н1/09, остается высокой, особенно при проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В 2017 г. опубликованы клинические рекомендации ERS/ATS по НВЛ у больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), в том числе при ОРДС, в которых эта технология позиционируется как превентивная стратегия

для предотвращения интубации. Тем не менее опыт применения данной технологии при ОРДС, вызванном вирусом гриппа А/Н1N1/09, в РФ существенно ниже, чем на Западе.

Цель: провести сравнительный анализ структуры больных и исходов заболевания, изучить особенности применения респираторной поддержки, в том числе частоту и эффективность у пациентов с тяжелой пневмонией и ОРДС при гриппе А/Н1N1/09.

Материалы и методы. Использованы медицинские данные 37 больных, получавших респираторную поддержку на базе шести стационаров Забайкальского края в период эпидемии гриппа А/Н1N1/09 с января по февраль 2019 г. Грипп был верифицирован методом полимеразной цепной реакции в респираторном образце. Диагноз ОРДС был выставлен в соответствии с Берлинскими дефинициями 2012 г. Помимо клинических показателей, у всех больных рассчитывали индекс коморбидности по шкале *Charlson Comorbidity Index* (CCI). Статистическую обработку проводили с использованием пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 10. Для сравнения показателей использовали критерий относительного риска с 95%-ным доверительным интервалом, методы непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. Среди всей выборки пациентов с ОРДС 17 больных в первые 24 ч с момента поступления были переведены на ИВЛ (1-я группа), 20 больным в 1-е сут инициирована НВЛ (2-я группа), из них у 4 НВЛ оказалась недостаточной, в дальнейшем им потребовались интубация трахеи и ИВЛ. Летальность среди больных 1-й группы составила 71%, 2-й группы – 25% ($p = 0,015$), показатель относительного риска летального исхода составил 2,82 [1,24; 6,4], чувствительность – 70%, специфичность – 75%.

Средний возраст пациентов в обеих группах был сопоставимым: $55,9 \pm 13$ лет в 1-й группе против 56 ± 12 лет во 2-й группе. Гендерное соотношение также было сопоставимым: 76% мужчин и 24% женщин в 1-й группе, 65% мужчин и 35% женщин во 2-й группе ($p > 0,05$).

Исходные витальные показатели на момент поступления в ОРИТ в группе ИВЛ составили: $SpO_2 = 81,05 \pm 5,74\%$, средняя ЧДД = $33,6 \pm 6,6$. Средняя длительность респираторной поддержки была $6,7 \pm 5,9$ дня, средний балл по CCI – $4,2 \pm 2,0$. Наличие коморбидной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при этом отмечалось у 35% пациентов. Исходные витальные показатели при поступлении в ОРИТ в группе НВЛ составили: $SpO_2 = 81,7 \pm 5,6\%$ ($p > 0,05$), средняя ЧДД = $29,3 \pm 3,4$ ($p < 0,05$), средняя длительность респираторной поддержки – $5,00 \pm 3,99$ дня ($p > 0,05$). Средний балл по CCI – $4,3 \pm 2,4$ ($p > 0,05$). Наличие коморбидной ХОБЛ при этом отмечалось у 50% пациентов ($p > 0,05$).

Выводы

1. Среди больных, получавших респираторную поддержку по поводу ОРДС при гриппе А/Н1N1/09, не было значимой разницы по возрасту, гендерному соотношению, индексу CCI, исходной SpO_2 при поступлении в группы, у которых исходно инициирована ИВЛ или НВЛ.

2. Больные, которым потребовалась ИВЛ, имели исходно более высокую ЧДД при поступлении.

3. Проведение НВЛ в 1-е сут по поводу ОРДС при гриппе А/Н1N1/09 ассоциировано с меньшим риском госпитальной летальности $OR = 2,82$; кроме того, даже при неудаче НВЛ остается резерв медицинских мероприятий в виде увеличения степени инвазивности респираторной поддержки.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лукьянов Сергей Анатольевич

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская
академия»,

e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Sergey A. Lukyanov

Associate Professor of Department
of Propaedeutics of Internal Diseases.
Chita State Medical Academy,

Email: lukyanov-sergei@mail.ru



ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

В. А. ПАНАФИДИНА, И. В. ШЛЫК

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

TARGETED HEMODYNAMIC SUPPORT FOR LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

V. A. PANAFIDINA, I. V. SHLYK

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

Колоректальный рак является одним из самых распространенных злокачественных новообразований. Средний возраст пациентов с раком толстой и прямой кишки составляет около 70 лет. Как правило, пациенты данной возрастной группы имеют ряд сопутствующих заболеваний, что обуславливает высокий риск послеоперационных осложнений.

Цель: оценить эффективность алгоритма интраоперационной целенаправленной терапии для снижения риска развития послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. В исследование включено 69 пациентов. Обсервационную группу (группу № 1) составили 38 пациентов; группу, в которой использовали протокол целенаправленной терапии (группу № 2), – 31 пациент. Пациенты обсервационной группы получали инфузионную терапию, подбор дозы вазопрессорной или инотропной поддержки по уровню среднего артериального давления (сАД) и интраабдоминального перфузионного давления (ИаПД). За целевой уровень принимали сАД и/или ИаПД более 65 мм рт. ст. У пациентов группы № 2 интраоперационно использовали следующий протокол: 1) поддержание внутрибрюшного давления на уровне не более 14 мм вод. ст.; 2) определение тактики инфузионной терапии и вазопрессорной/инотропной поддержки с учетом тестов оценки чувствительности к инфузионной нагрузке и мониторинга сердечного выброса (СВ). Для оценки чувствительности к инфузионной нагрузке использовали тест с поднятием ног (при приросте СВ более чем на 20% проводили инфузию сбалансированного кристаллоидного раствора). Тест с болюсом мезатона (0,01 мг) проводили при снижении ИаПД менее 65 мм рт. ст. после наложения карбоксиперитонеума (при приросте СВ более чем на 20% проводилась инфузия сбалансированного кристаллоидного раствора). Оценивали общее количество критических инцидентов [снижение сАД (на этапах операции с наложенным карбоксиперитонеумом – ИаПД) менее 65 мм рт. ст., систолического АД более чем на 20% от исходного,

сердечного индекса менее 2,0 л/(мин · м²)], объем интраоперационной инфузии, концентрацию лактата, а также количество осложнений в послеоперационном периоде.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Шапиро – Уилка, для оценки равенства дисперсий применяли критерий Левена. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); медиана, 25-й и 75-й процентиля. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные из совокупностей с нормальным распределением и равными дисперсиями сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, а также при неравных дисперсиях проводили с применением критерия Манна – Уитни. Для анализа категориальных переменных использовали таблицы сопряженности и χ^2 .

Результаты. Группы не отличались между собой по демографическим характеристикам, оценке по ASA. Количество критических инцидентов было значимо ниже в группе целенаправленной терапии: 1 (0; 1) против 3 (1; 3,25) в контрольной группе ($p = 0,001$, критерий Манна – Уитни). При этом средний объем интраоперационной инфузии был значимо ниже (2 590 мл (2 250 мл; 2 900 мл) против 3 000 мл (2 500 мл; 3 312 мл); $p = 0,005$, критерий Манна – Уитни). Также в группе целенаправленной терапии отмечена значимо меньшая концентрация лактата в конце операции [1 ммоль/л (0,7 ммоль/л; 1,7 ммоль/л) против 1,6 ммоль/л (1,2 ммоль/л; 2,1 ммоль/л)], чем в обсервационной группе ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни). Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у пациентов обсервационной группы в 5 случаях из 38 (13%) и в 1 из 31 (3,2%) в группе целенаправленной терапии ($\chi^2 2,12$, $p = 0,146$).

Заключение. Применение протокола целенаправленной поддержки гемодинамики в интраопераци-

онном периоде при проведении лапароскопических вмешательств на толстой кишке позволяет более эффективно контролировать гемодинамику в ин-

траоперационном периоде, снижать частоту критических инцидентов и профилактировать развитие тканевой гипоксии и синдрома ишемии-реперфузии.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Панафидина Валерия Александровна

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии
ПСПбГМУ им. И. П. Павлова,
e-mail: lerapanafidina@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Valeria A. Panafidina

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department of Pavlov First Saint Petersburg State Medical
University,
Email: lerapanafidina@rambler.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-91-92>



НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОЕ ОТНОШЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

И. Д. СОРОКИН, А. А. АФАНАСЬЕВ, Д. А. МАЛИНИНА

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

NEUTROPHIL-LYMPHOCYTAL RATIO IN THE PATIENTS WITH MULTIPLE ORGANS DYSFUNCTION

I. D. SOROKIN, A. A. AFANASIEV, D. A. MALININA

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

Своевременная диагностика является одной из ключевых задач успешного лечения сепсиса, но в практической деятельности бывает очень сложно дифференцировать причину синдромов системной воспалительной реакции (ССВР) и множественной органной дисфункции (инфекционная или неинфекционная) (СМОД). Для подтверждения инфекционной природы ССВР и СМОД применяют различные биомаркеры, их список на сегодня включает более 180 наименований. В практической деятельности наиболее часто применяют прокальцитонин (ПКТ), пресепсин (ПСП), С-реактивный белок (СРБ). Все эти маркеры могут играть весомую роль в диагностике инфекции, однако ни один из них не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью. Поэтому поиск доступных воспроизводимых и высокоинформативных маркеров по-прежнему продолжается.

Цель: изучить информационную значимость нейтрофильно-лимфоцитарного отношения при диагностике инфекционного генеза ССВР и СМОД.

Материалы и методы. Ретроспективно проведен анализ историй болезней 108 пациентов. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия или отсутствия ССВР и СМОД. В 1-ю группу включено 44 человека, у которых сепсис был диагностирован согласно диагностическим критериям «Sepsis-3» (ССВР и СМОД

инфекционной природы); во 2-ю группу – 37 пациентов с ССВР и СМОД неинфекционной природы; в 3-ю группу (контрольная) – 27 пациентов, не имеющих ССВР, СМОД и госпитализированных в профильные хирургические отделения для выполнения плановых операций. Выраженность ССВР определяли по «классическим» критериям, предложенным R. Bone в 1991 г., а выраженность СМОД – по шкале SOFA. В общем анализе крови особое внимание уделяли отношению нейтрофилов к лимфоцитам (абсолютное число нейтрофилов/абсолютное содержание лимфоцитов).

Статистическая обработка – IBM SPSS 20. Данные представлены в виде Me с 25% Q и 75% Q. Для оценки информативности нейтрофильно/лимфоцитарного отношения (НЛО) для подтверждения/исключения инфекции проводили ROC-анализ с определением площади AUC, оценки чувствительности и специфичности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов без ССВР и СМОД (контрольной) НЛО составило 2,0 (1,5; 2,6). У пациентов из группы ССВР и СМОД неинфекционной природы выраженность воспалительной реакции была представлена двумя (2; 3) критериями, а выраженность СМОД составляла 3 (2; 5) балла. НЛО в данной группе составило 5,8 (4,9; 11,2). Наиболее выраженные изменения

были у пациентов с сепсисом. У пациентов данной группы признаки ССВР и СМОД составляли 3 (2; 3) критерия и 8 (6–9) баллов соответственно, НЛО также было значительно повышено, достигало 16,4 (8,6; 27,7). При проверке межгрупповых отличий установлено, что они являются статистически значимыми ($p < 0,01$). Следующий этап исследования заключался в определении точки cut-off, при которой мы могли бы говорить о том, что изменение НЛО обусловлено сепсисом. Для этих целей был проведен ROC-анализ НЛО между пациентами с сепсисом и пациентами с ССВР и СМОД без инфекции. Значение точки cut-off составило 9,2 (площадь под кривой AUC 0,86, sen. 72%, specif. 80%).

Обсуждение. Выявлено, что у пациентов с сепсисом происходят выраженные изменения абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов. При бактериальной инфекции происходит увеличение

концентрации клеток миелоидного ряда, что влечет за собой закономерный рост абсолютного числа нейтрофилов. В это же время активация лимфоидного ростка отсутствует или редуцирована, что проявляется абсолютной лимфопенией. При сравнении полученных результатов точки cut-off НЛО в данном исследовании с диагностической ценностью ПСП (1 051 пг/мл AUC 0,79 sen. 80%, specif. 80%), ПКТ (3,75 мг/мл AUC 0,76 sen. 65%, specif. 70%) и СРБ (132 мг/мл AUC 0,66 sen. 70%, specif. 60%) можно констатировать, что НЛО не уступает данным маркерам в ценности при диагностике инфекции, а также имеет явное преимущество, связанное с его доступностью.

Заключение. В клинической практике измерение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения может быть использовано для исключения инфекционного генеза ССВР и СМОД.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Афанасьев Алексей Андреевич

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,
e-mail: alex-tyf@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Aleksey A. Afanasiev

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit of Research
Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care of Pavlov
First Saint Petersburg State Medical University.
Email: alex-tyf@mail.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-92-93>



НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ И ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ

Н. Д. УШАКОВА, Д. А. РОЗЕНКО, Е. М. ФРАНЦИЯНЦ, С. Н. ДИМИТРИАДИ, А. В. ВЕЛИЧКО

ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ

KIDNEY FUNCTION DISORDER DURING KIDNEY RESECTION AND HEAT ISCHEMIA IN PATIENTS WITH LOCALIZED CANCER

N. D. USHAKOVA, D. A. ROZENKO, E. M. FRANTSIYANTS, S. N. DIMITRIADI, A. V. VELICHKO

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Рак почки занимает одно из ведущих мест по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований мочевой системы. В 2017 г. в России зарегистрировано 23 908 случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что составляет 4% в структуре онкологической заболеваемости. Резекция почки в условиях тепловой ишемии в настоящее время является признанным стандартом хирургического лечения локализованных форм ПКР. Использование данного метода позволяет сохранить определенный объем функционирующей ткани почечной паренхимы (в отличие от нефрэктомии), что дает

возможность существенно снизить риск развития в послеоперационном периоде почечной дисфункции. В то же время тепловая ишемия, применяемая при резекции почки, ограничивает ее клиническое использование, так как пережатие почечной ножки с последующим восстановлением кровотока в органе влечет за собой развитие каскада патологических реакций, обусловленных ишемией/реперфузией, формирование острого повреждения почек (ОПП), частота которого достигает 30%.

Цель исследования: изучить влияние резекции почки и тепловой ишемии на функциональное со-

стояние почек и развитие ОПП у больных локализованным ПКР.

Материал и методы. Обследовали 46 больных локализованным ПКР (26 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 42 до 83 лет ($62,4 \pm 5,7$ года), подвергнутых по элективным показаниям резекции почки в условиях тепловой ишемии продолжительностью 15–20 мин ($17,1 \pm 1,02$). Изучали динамику в плазме крови и моче компонентов калликреин-кининовой системы (ККС), трипсиноподобных протеиназ, ингибиторов и ренин-ангиотензиновой системы, кортикостероидов и минералкортикоидов. Измерение кинетики реакций выполняли на двулучевом спектрофотометре «НІТАСНІ U-2900 ПО UV Solutions» в термостатированных кюветах. Определение ингибиторов: $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора и $\alpha 2$ -макроглобулина в плазме крови больных проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-наборов. Определение уровня ренина, ангиотензина-1, кортизола и альдостерона проводили непрямым методом радиоиммунного анализа. С помощью метода ИФА изучали содержание в крови и моче маркеров почечного повреждения: цистатин С (BioVendor, Чехия), NGAL (BCMDiagnostics, США), L-FABP (Hycultbiotech, Нидерланды), КИМ-1 (BCMDiagnostics, США), IL-18 (BenderMedSystems, США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКФ = $80,35 / \text{цистатин С} - 4,32$. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета сертифицированных прикладных программ Statistica 6,0. Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведение резекции почки в условиях тепловой ишемии при локализованном раке приводило к ухудшению глобулярной

функции, транзиторному снижению реабсорбции, развитию тубулоинтерстициальной дисфункции. В ответ на хирургическую травму, перенесенную ишемию и реализацию реперфузионных нарушений в первые 3-е сут после операции выявили рост уровня цистатина С и снижение СКФ в 1,5 и 1,6 раза соответственно, увеличение концентрации цистатина С мочи – в среднем в 2,5 раза, повышение содержания IL-18 крови – в 1,3 раза и мочи – в 3,4 раза, экспрессию биомаркеров функционально-структурного и клеточного повреждения – L-FABP, КИМ-1, NGAL ($p < 0,05$). Выявили, что регуляция системных и локальных механизмов адаптации, обеспечиваемая ККС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системами (РААС), при проведении органосохраняющего хирургического лечения рака почки была нестабильной. В первые 3-е сут после операции отмечали рост активности калликреина, неконтролируемый ингибиторами, смещения протеазно-ингибиторного равновесия с доминированием процессов протеолиза, нарушение соотношения ренин/ангиотензин-І, нестабильность АПФ и взаимодействия АПФ/ангиотензин-І, разбалансировку соотношения альдостерон/ангиотензин-І со снижением его коэффициента на 40–60% относительно исходных показателей ($p < 0,05$).

Закключение. Таким образом, хирургическая травма, перенесенная ишемия и реализация реперфузионных нарушений при резекции почки в условиях тепловой ишемии у больных ПКР приводят к ухудшению глобулярной функции, снижению реабсорбции, прогрессированию тубулоинтерстициальной дисфункции, развитию ОПП преклинической стадии. При этом регуляция системных и локальных механизмов адаптации, обеспечиваемая ККС и РААС, нестабильна. Отмечаются смещение протеиназно-ингибиторного равновесия в сторону активации протеолиза, дисрегуляция механизмов адаптации, нарушение локального метаболизма в почках.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ушакова Наталья Дмитриевна
профессор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт» МЗ РФ,
e-mail: ndu2000@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Natalia D. Ushakova
Professor of
Rostov Research Institute of Oncology,
Email: ndu2000@rambler.ru

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, № 3, 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: 26 июня 2019 г.

Volume 16, no. 3, 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: June 26, 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.

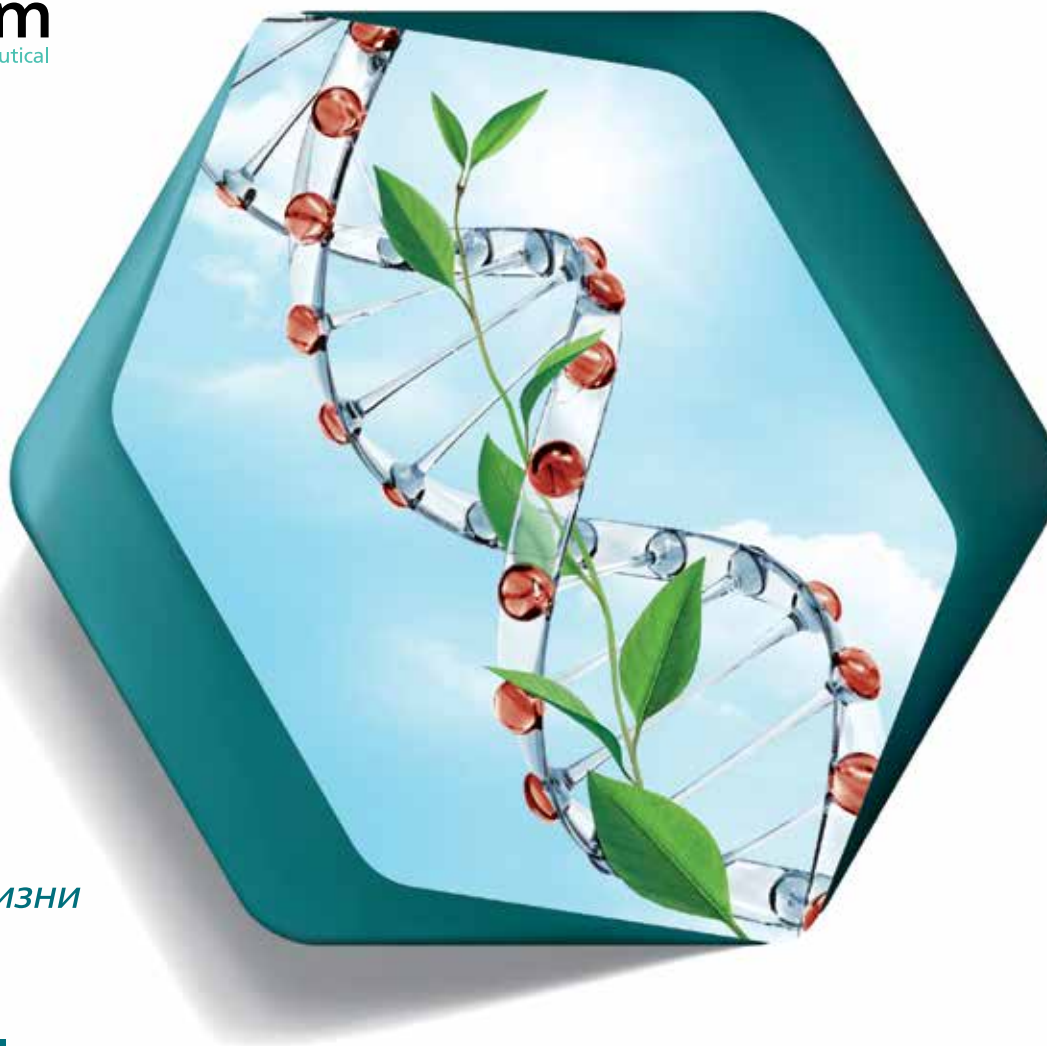
ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

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.



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций.
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу: АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sdbiotech.ru