



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

4 **ТОМ 16**
2019

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

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

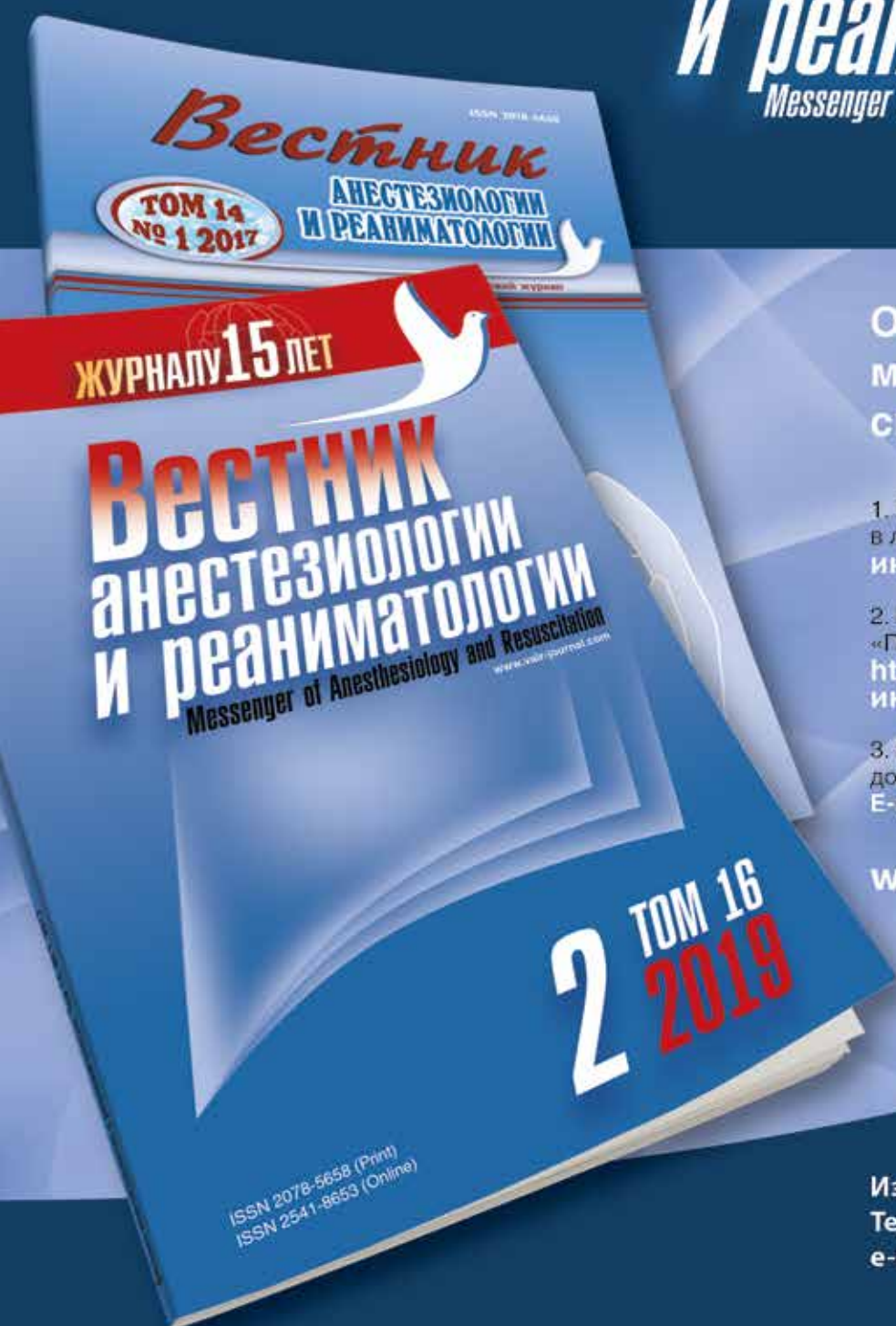
Научно-практический
журнал

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

Лихванцев Валерий Владимирович

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

Ломиворотов Владимир Владимирович

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

Неймарк Михаил Израйлевич

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

Остерманн Марлиес

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

Проценко Денис Николаевич

к.м.н., ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия

Пырегов Алексей Викторович

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

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 И ДЕТЯМ

Александрович Ю. С., Акименко Т. И., Пшениснов К. В.
Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? 5

Ляхин Р. Е., Гемуа И. А., Толкач П. Г.
Двойное слепое рандомизированное исследование токсического воздействия лидокаина и ропивакаина на седалищный нерв и двуглавую мышцу крыс. 12

Миронов П. И., Ильина Э. З., Саубанова Т. В., Грешилов А. А.
Факторы риска развития тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с гестационным возрастом 37 недель 19

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Мамович Н. В., Кинжалова С. В., Макаров Р. А., Шакиров Р. Т.
Анестезиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения женщин с многоплодной беременностью 24

Лазарев В. В., Халиуллин Д. М.
Анестезия и ксенон в детской стоматологии 31

Пугач В. А., Тюнин М. А., Власов Т. Д., Ильинский Н. С., Гоголевский А. С., Чепур С. В.
Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения 38

Винокурова А. А., Руднов В. А., Дубровин С. Г.
Аналгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков 47

Кулабухов В. В., Конкин А. А., Утев М. Д.
Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии – история продолжается? 56

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Козловская Н. Л., Галстян Г. М., Степанюк В. Н.
Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии 65

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Горелик Е. Ю., Пульман Н. Ф., Конев А. И., Скрипченко Е. Ю.
Вирусный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга и комой: эффективность комплексной терапии с применением L-лизина эсцината 77

Саскин В. А., Панков И. А., Зорин А. А., Часнык М. В., Недашковский Э. В.
Диссекция как причина тромбоза внутренней сонной артерии и мишень для интервенционного лечения инфаркта головного мозга. 84

CONTENT

ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS

- Aleksandrovich Y. S., Akimenko T. I., Pshenisnov K. V.*
Postoperative cognitive dysfunction – is it a problem for the anesthesiologist-intensivist? **5**
- Lakhin R. E., Gemua I. A., Tolkach P. G.*
A double-blind randomized study on the toxicity of lidocaine and ropivacaine on sciatic nerve and biceps muscle of rats..... **12**
- Mironov P. I., Il'ina Je. Z., Saubanova T. V., Greshilov A. A.*
Risk factors for development of severe respiratory failure in newborns of 37-week gestational age **19**

LITERATURE REVIEWS

- Mamovich N. V., Kinzhalova S. V., Makarov R. A., Shakirov R. T.*
Anesthetic management of abdominal delivery in females with multiple pregnancy **24**
- Lazarev V. V., Haliullin D. M.*
Anesthesia in pediatric dentistry..... **31**
- Pugach V. A., Tyunin M. A., Vlasov T. D., Ilinskiy N. S., Gogolevskiy A. S., Chepur S. V.*
Biomarkers of acute respiratory distress syndrome: problems and prospects of their application..... **38**
- Vinokurova A. A., Rudnov V. A., Dubrovin S. G.*
Analgesia of post-operative wound with local anesthetics..... **47**
- Kulabukhov V. V., Konkin A. A., Utev M. D.*
Albumine solution and modern concepts of infusion therapy: does the story continue? **56**

TO ASSIST PRACTICING DOCTORS

- Kozlovskaya N. L., Galstyan G. M., Stepanyuk V. N.*
Difficulties in diagnostics of atypical hemolytic uremic syndrome in the intensive care unit **65**

NOTES FROM PRACTICE

- Skripchenko N. V., Vilnitz A. A., Gorelik E. Y., Pulman N. F., Konev A. I., Skripchenko E. Yu.*
Viral meningoencephalitis complicated with cerebral edema and coma: efficacy of complex therapy with L-lysine escinate **77**
- Saskin V. A., Pankov I. A., Zorin A. A., Chasnyk M. V., Nedashkovsky E. V.*
Dissection as the cause of thrombosis of internal carotid artery and the target for interventional treatment of the acute ischemic stroke..... **84**



ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ОНА ПРОБЛЕМОЙ ДЛЯ АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА?

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, Т. И. АКИМЕНКО^{1,2}, К. В. ПШЕНИСНОВ¹

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

²Больница им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Послеоперационная когнитивная дисфункция представляет собой когнитивные нарушения, развивающиеся в послеоперационном периоде, подтвержденные данными нейропсихологического тестирования. В статье представлены результаты анкетирования практикующих врачей анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации о проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции.

Методика. Проведено анонимное анкетирование практикующих врачей анестезиологов-реаниматологов 20 различных регионов Российской Федерации путем онлайн-опроса или с использованием бумажных носителей в период с 21 января по 26 апреля 2019 г. Проанализировано 340 анкет, включавших 11 вопросов о проблеме когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программ Microsoft Excel, Survio, Statistica 8.0.

Результаты. Выявлено, что 74,7% респондентов осведомлены о проблеме послеоперационных нарушений когнитивной сферы. При этом на втором месте по частоте клинических проявлений врачи называли симптомы, в большей степени характерные для послеоперационного делирия. У 18,5% возникли затруднения в описании клинических проявлений послеоперационных когнитивных расстройств. Анализ ответов, посвященных диагностике, показал, что 45,3% специалистов считают проведение нейропсихологического тестирования обязательным у всех пациентов, которым планируются оперативные вмешательства, 40% отметили необходимость обязательного обследования когнитивной сферы у пациентов группы риска, однако 37,6% врачей не смогли назвать ни одного метода, а 34% ответили, что нейропсихологическим тестированием занимаются врачи других специальностей. Результаты опроса также показали отсутствие единой лечебной стратегии в отношении когнитивных расстройств.

Выводы. Анализ ответов респондентов выявил недостаточную информированность специалистов в области клинических проявлений, диагностики и лечения послеоперационной когнитивной дисфункции.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, когнитивные расстройства, послеоперационный делирий, анкетирование

Для цитирования: Александрович Ю. С., Акименко Т. И., Пшенисннов К. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 5-11. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11

POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION – IS IT A PROBLEM FOR THE ANESTHESIOLOGIST-INTENSIVIST?

Y. S. ALEKSANDROVICH¹, T. I. AKIMENKO^{1,2}, K. V. PSHENISNOV¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²Clinic Named after Peter the Great, I. I. Mechnikov Northern-Western Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Postoperative cognitive dysfunction is a cognitive impairment developing in the postoperative period and confirmed by the data of neuropsychological testing. The article presents the results of a survey among practicing anesthesiologists-resuscitators in the Russian Federation on the problem of postoperative cognitive dysfunction.

Methods. From January 21, 2019 to April 26, 2019, the survey was conducted among practicing anesthesiology and resuscitation physicians from 20 different regions of the Russian Federation, both in the online format and on paper. 340 questionnaires were analyzed, including 11 questions about the problem of cognitive impairment in the postoperative period. Microsoft Excel, Survio, Statistica 8.0 were used for statistical processing of the results.

Results. It was revealed that 74.7% of respondents were aware of the problem of postoperative cognitive impairment. At the same time, doctors ranked second in terms of the frequency of clinical manifestations, symptoms that were more characteristic of postoperative delirium. 18.5% had difficulty in describing the clinical manifestations of postoperative cognitive disorders. Analysis of the answers on the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction showed that 45.3% of specialists considered neuropsychological testing mandatory in all patients undergoing surgery, 40% noted the need for mandatory testing of the cognitive functions in patients at risk, but 37.6% of doctors were not able to name a single method, and 34% answered that doctors of other specialties were engaged in neuropsychological testing. The survey results also showed the absence of a single treatment strategy for cognitive dysfunction.

Conclusions. The analysis of respondents' answers revealed insufficient awareness of specialists about clinical manifestations, diagnosis and treatment of postoperative cognitive dysfunction.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, cognitive disorders, postoperative delirium, questionnaire survey

For citations: Aleksandrovich Y.S., Akimenko T.I., Pshenisnov K.V. Postoperative cognitive dysfunction – is it a problem for the anesthesiologist-intensivist? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 5-11. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11

Одной из наиболее острых и широко обсуждаемых в последние годы проблем современной анестезиологии и реаниматологии является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), или

послеоперационное нейрокогнитивное расстройство. Значительное число публикаций о когнитивных нарушениях, связанных с оперативным вмешательством и анестезией, посвящены изучению

факторов риска, этиологии, патогенеза, профилактических мер и лечению послеоперационных нарушений когнитивной сферы. Несмотря на большое число исследований, единого мнения и клинических протоколов по профилактике и лечению послеоперационных когнитивных расстройств в настоящее время не существует. Также неопределенными остаются сроки нейропсихологического тестирования, выбор опросников и шкал, которые будут обладать наибольшей чувствительностью и специфичностью применительно к ПОКД [1, 3–5, 9].

Цель исследования: оценка осведомленности врачей анестезиологов-реаниматологов о клинических проявлениях, диагностике, лечении и методах профилактики послеоперационных когнитивных нарушений.

Материалы и методы

Проведено анкетирование практикующих врачей анестезиологов-реаниматологов 20 различных регионов Российской Федерации путем онлайн-опроса или с использованием бумажных носителей. Анкетирование было добровольным и анонимным, вознаграждение не предусматривалось. Опрос проводился с 21 января по 26 апреля 2019 г. Всего проанализировано 340 анкет, которые включали 11 вопросов по проблеме когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Ответы на вопросы предполагали как выбор предложенных вариантов, так и представление своего варианта. Время, затраченное на заполнение анкеты, в среднем составило 6 мин. Возраст 46,5% (158 человек) респондентов составлял 35–50 лет, 36,4% (124 человека) – менее 35 лет, 17,1% (58 человек) – более 50 лет (рис. 1). Преобладание средней возрастной категории можно объяснить наибольшей профессиональной активностью и многочисленностью врачей этого возраста.

Более 59% (201 человек) респондентов были мужчинами, что соответствует общемировым тенден-

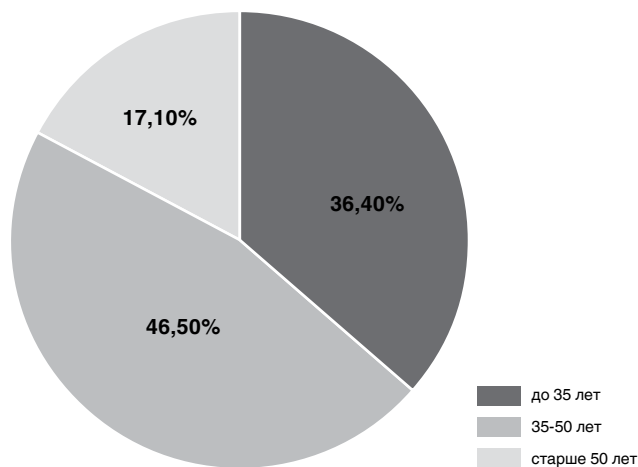


Рис. 1. Возраст респондентов

Fig. 1. Age of the respondents

циям увеличения численности лиц мужского пола в специальности «Анестезиология-реаниматология», а также их более высокой исследовательской и научной продуктивностью [8, 10]. Характеристика рабочего места анкетированных представлена на рис. 2. Установлено, что врачи, принявшие участие в опросе, работают как в плановом (59% респондентов), так и в экстренном режиме (41% респондентов) с пациентами разных возрастных категорий в учреждениях всех уровней. Врачи, работающие со взрослым контингентом, составили 54%, с детьми – 46%. Мощность лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) распределялась следующим образом: до 400 коек – 29%, 400–1 000 коек – 45%, более 1 000 коек – 26%. Включение анестезиологов-реаниматологов, работающих в различных условиях, позволило максимально объективизировать данные опроса и получить представления о ПОКД специалистов практических всех областей анестезиологии и реаниматологии.

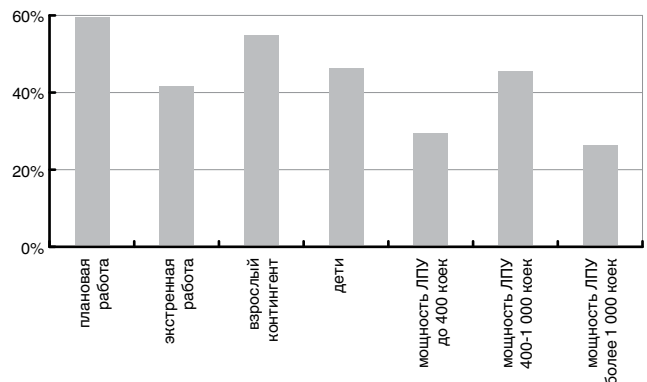


Рис. 2. Характеристика рабочего места респондентов

Fig. 2. Description of the working place of the respondents

Анкета включала вопрос об общей информированности врачей о проблеме ПОКД. Статистическую обработку выполняли с использованием программ Microsoft Excel, Survio.

Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство (254 респондента; 74,7%) ответили, что осведомлены о проблеме послеоперационных нарушений когнитивной сферы, 20,3% слышали о ПОКД, а 5% (17 человек) – на момент опроса не были знакомы с проблемой ПОКД (рис. 3).

Респондентам было предложено описать известные проявления ПОКД. Довольно интересными представляются ответы на этот вопрос, где врачи могли в свободной форме описать клинические симптомы, которые сопровождают ПОКД, на их взгляд. Авторы старались представить ответы на этот вопрос в оригинальной формулировке и сгруппировать схожие по смысловой нагрузке термины. Результаты представлены в табл. 1.



Рис. 3. Осведомленность респондентов о проблеме ПОКД

Fig. 3. Awareness of the respondents of postoperative cognitive dysfunction

Таблица 1. Представления респондентов о клинических проявлениях ПОКД

Table 1. Views of the respondents on the clinical manifestations of postoperative cognitive dysfunction

Клинические проявления ПОКД, по мнению анкетированных	Число ответивших	% от общего числа ответов
Нарушение памяти	126	37
Острый психоз, бред, галлюцинации, агитация	73	21,5
Не знаю	63	18,5
Нарушение внимания	54	15,9
Нарушение всех мыслительных процессов	48	14,2
Дезориентация	34	10
Бессонница, нарушение цикла сон–бодрствование	20	5,9
Афазия, невнятная речь, трудности с воспроизведением знакомых слов и фраз, нечленораздельная речь и другие нарушения речи	14	4,2
Амнезия	12	3,5
Нарушение обучаемости	11	3,2
Энцефалопатия	11	3,2
Эмоциональная лабильность, эмоциональные расстройства, нарушение эмоциональной окраски восприятия боли, раздражительность, дисфория, эйфория	11	3,2
Повышенная утомляемость	10	2,9
Гипервозбудимость	9	2,6
Апатия, вялость, сонливость, заторможенность	8	2,3
Депрессия	6	1,7
Негативное отношение к лечению	6	1,7
Нарушение уровня сознания	6	1,7
Судорожный синдром, опистотонус	5	1,5
Беспокойство	4	1,2
Задержка нейropsychологического развития (у детей)	4	1,2
Рассеянность, снижение способности к концентрации	3	0,9
Снижение критики к своему состоянию	3	0,9
Гипоактивный делирий	3	0,9
Тревога, растерянность	3	0,9
Неадекватность	3	0,9
Расстройства поведения	3	0,9
Трудности в общении	2	0,6
Нарушение координации	2	0,6
Деменция	2	0,6

Анализируя симптомы и симптомокомплексы, которые сопровождают ПОКД, по мнению анкетированных, можно заключить, что существует недостаточная осведомленность врачей в определениях ПОКД и послеоперационного делирия (ПОД). Так, на втором месте по частоте клинических проявлений респонденты называли симптомы, в большей степени характерные для ПОД. Делирий считается одной из форм ПОКД, возникающей в раннем послеоперационном периоде (через 24–96 ч после операции), и также является фактором риска долгосрочных когнитивных нарушений и деменции [7, 9, 11, 12]. Однако же делирий не остается незамеченным в большинстве случаев (за исключением гипоактивного делирия) ввиду ярко выраженной симптоматики в отличие от снижения когнитивных функций, которые могут негативно влиять на долгосрочный прогноз не меньше, чем ПОД. Значительное число

Таблица 1 (продолжение)

Клинические проявления ПОКД, по мнению анкетированных	Число ответивших	% от общего числа ответов
Страхи, маскированный страх	2	0,6
Злокачественная гипертермия	2	0,6
Снижение реактивности	1	0,3
Головокружение	1	0,3
Нарушения социализации	1	0,3
Капризность (в детской практике)	1	0,3
Длительное восстановление	1	0,3
Очаговая неврологическая симптоматика	1	0,3
Головная боль	1	0,3
Психологический дискомфорт, несоответствие внутренних ожиданий	1	0,3
Замедленное пробуждение	1	0,3
Вегетативное состояние	1	0,3
Разные	1	0,3

врачей (18,5%) не смогли назвать ни одного проявления ПОКД. Также среди ответов встречались указания на симптомы, не свойственные ни ПОКД, ни ПОД, что указывает на необходимость расширения кругозора врачей путем совершенствования учебных программ, курсов повышения квалификации и выделения секций на научно-практических мероприятиях, посвященных нежелательным психоневрологическим событиям, которые не всегда обусловлены, но могут быть связаны с операцией и анестезией. Целесообразность оптимизации программ обучения врачей подтверждается и результатами опроса. Так, 41,8% респондентов впервые узнали о ПОКД в процессе обучения, научной деятельности, в том числе на научно-практическом мероприятии. Из публикаций узнали 34,7%, в процессе кулуарного общения с коллегами и из непрофессиональных источников – 17,9%, из этого опроса – 11,5%, из личного опыта – 2%.

В процессе опроса анкетированных просили перечислить известные и используемые в стационаре методы диагностики ПОКД. Полученные данные представлены в табл. 2.

Из нее следует, что, несмотря на разнообразие шкал, названных респондентами, большое число врачей (128 человека) не смогли назвать ни одного метода, а 116 специалистов ответили, что в учреждениях, где они работают, диагностикой ПОКД занимаются другие специалисты. Стоит подчеркнуть, что верификация ПОКД возможна только при проведении нейропсихологического тестирования до операции и сопоставлении результатов с послеоперационными данными [9]. При этом 45,3% специалистов считают проведение нейропсихологического тестирования обязательным у всех пациентов, которым планируются оперативные вмешательства, 40% отмечают необходимость обязательного обследования когнитивной сферы у пациентов группы риска (у детей, лиц пожилого и старческого возраста, при исходных когнитивных нарушениях и неврологических дефицитах, в кардиохирургии, ортопедии, нейрохирургии, при общей анестезии

Таблица 2. Представления респондентов о способах диагностики ПОКД

Table 2. The respondents' views of diagnostic methods of postoperative cognitive dysfunction

Способ диагностики ПОКД	Число ответивших
Не знаю ни один	128
В нашем стационаре это в компетенции невролога, психиатра и др.	116
Нейропсихологическое тестирование (без указания тестов и опросников)	54
Монреальская шкала когнитивной дисфункции	16
Краткая шкала оценки психического статуса	15
Осмотр пациента	7
Тест запоминания 5 слов, 10 слов	4
Шкала возбуждения-седации Ричмонда	5
Шкала комы Глазго	3
Тест рисования часов	3
Лабораторные исследования	3
Электроэнцефалография	2
Таблицы Шульте	2
Тест Лурия	2
MPT головного мозга	2
Тест Бурдона	1
Тест «Исключение лишнего»	1
Опросник С. В. Левченко	1
Тест А. Рея	1
Тест Бушке	1
Генетическое исследование	1
МСКТ головного мозга	1
Тест «Кубики Коса»	1
Тесты Равена	1
Тест «Батарея лобной дисфункции»	1
Когнитивные вызванные потенциалы	1
Оценка тревожности	1
Диагностика ПОКД не проводится в стационаре	1
Определение симптома Бабинского	1
Осмотр глазного дна	1

и черепно-мозговой травме в анамнезе, эндокринных заболеваниях, алкоголизме, наркомании, планируемой операции более 3 ч и высоким риске по ASA). Менее 20% врачей не считают необходимым проводить нейропсихологическое тестирование, в том числе из-за дефицита времени, экстренности операции, а также отмечают трудности при работе с детьми первого года жизни и с пороками развития центральной нервной системы. Целесообразность дооперационного тестирования когнитивных функций также обусловлена защитой от возможных исковых заявлений и необоснованной диагностики ПОКД у пациентов с исходной энцефалопатией, определением варианта общения с пациентом и его родственниками. Учитывая наличие выраженного дефицита времени у анестезиологов-реаниматологов, на наш взгляд, представляется целесообразным создание мультидисциплинарной команды с участием психолога (невролога, психиатра и т. д.) в стационарах, где выполняются длительные и травматичные оперативные вмешательства с высоким риском развития нейрокогнитивных расстройств в послеоперационном периоде. Кроме того, создание мультидисциплинарной команды может улучшить результаты лечения и реабилитации, сократить сроки госпитализации [2, 9].

В анкету включен вопрос о целесообразности лабораторной диагностики ПОКД как относительно нового и мало востребованного направления в нашей стране. Ответы респондентов представлены в табл. 3.

Целесообразность лабораторной диагностики ПОКД в рутинной практике продолжает обсуждаться во всем мире [6]. На сегодняшний день это направление развивается преимущественно в научных целях, что подтверждается и результатами опроса.

Таблица 4. Представления респондентов о лечении ПОКД

Table 4. The respondents' views of postoperative cognitive dysfunction management

Лечение ПОКД	Число ответивших
Не занимался лечением, так как не сталкивался с этой проблемой	139
Не занимался лечением, так как в нашем стационаре это в компетенции неврологов, психиатров	99
Занимался лечением, использовал метаболические препараты, антиоксиданты, антигипоксанты (цитофлавин, витамины группы В, актовегин, мексифин)	44
Занимался лечением, использовал ноотропы (пирацетам, ноотропил, церебролизин, холина альцеровосфат, цитиколин, гопантеновая кислота, аминокислоты, аминокислоты, аминокислоты, аминокислоты)	38
Занимался лечением, использовал (галоперидол, аминазин, перидазин)	20
Занимался лечением, использовал седативную терапию (без указания препаратов)	12
Занимался лечением, использовал дексметомидин	9
Занимался лечением, использовал лечение основного заболевания и симптоматическую терапию (обезболивание, коррекция гемодинамических показателей, температуры тела)	7
Занимался лечением, использовал препараты бензодиазепинового ряда	7
Занимался лечением, использовал охранительный режим, легкую фиксацию, раннюю активацию, беседы, посещения родственников	6
Занимался лечением, использовал пропופол	4
Занимался лечением, использовал диету с повышенным содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот	2

Таблица 3. Представления респондентов о лабораторной диагностике ПОКД

Table 3. The respondents' views of the laboratory diagnostics of postoperative cognitive dysfunction

Целесообразность лабораторной диагностики ПОКД/методы лабораторной диагностики ПОКД	Число ответивших
Не знаю	179
Лабораторная диагностика нецелесообразна	77
Эффективна, но имеет высокую стоимость, показатели назвать не могу	37
Эффективна и необходима, но не могу назвать показатели	34
Белок S100	4
КОС	4
Мочевина, креатинин	4
Гемоглобин	2
Электролиты	2
ИЛ-6	2
ИЛ-1	1
Тау-белок	1
Глюкоза	1
Кортизол	1
С-реактивный белок	1
Нейронспецифическая эндолаза	1
Основной белок миелина	1
Глиальный фибриллярный кислый белок	1
Нейротрофический фактор мозга	1

Респондентам предложено описать используемые в стационарах схемы лечения ПОКД. В табл. 4 представлены вариации лечения нейрокогнитивных расстройств согласно ответам анкетированных врачей.

Многообразие лечебных стратегий, представленных в табл. 4, подтверждает отсутствие известных

Таблица 4 (продолжение)

Лечение ПОКД	Число ответивших
Занимался лечением, использовал агонисты дофаминовых рецепторов (амантадин)	2
Занимался лечением, использовал анксиолитики	2
Не занимаемся лечением ПОКД, так как эффективное лечение не найдено	2
Занимался лечением, использовал доксиламин (антагонист H1-гистаминовых рецепторов)	1
Занимался лечением, использовал антидепрессанты	1
Занимался лечением, использовал реамберин	1
Занимался лечением, использовал эуфиллин	1
Занимался лечением, использовал донаторы ацетилхолина	1
Занимался лечением, использовал занятия с логопедом (в детской практике)	1
Занимался лечением, использовал психотерапию	1

терапевтических схем и необходимость дальнейшего изучения эффективных методов медикаментозного и немедикаментозного лечения ПОКД.

Перспективы дальнейшего изучения и роль ПОКД в анестезиологии и реаниматологии демонстрирует ответ врачей на вопрос «является ли проблема ПОКД важной в анестезиологии и реаниматологии?». Так, 79,4% считают, что ПОКД является важной проблемой в практике врачей анестезиологов-реаниматологов, 11,5% – в работе других специалистов, и только 9,1% отводят малозначимую роль ПОКД (рис. 4).

Заключение

Таким образом, число нерешенных вопросов и неопровержимая актуальность проблемы нейрокогнитивных расстройств свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования факторов риска, способов профилактики и лечения ПОКД, сроков и методов нейропсихологического тестирования с последующей разработкой рекомендаций и прото-



Рис. 4. Роль ПОКД в анестезиологии и реаниматологии

Fig. 4. The role of postoperative dysfunction in anesthesiology and critical care medicine

колов, а также оптимизации обучающих программ для врачей.

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., Пшениснов К. В., Гордеев В. И. Анестезия в педиатрии. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2013. – 160 с.

2. Горьковая И. А., Александрович Ю. С., Микляева А. В. и др. Психопрофилактика послеродовой депрессии у женщин с различными вариантами родоразрешения // Вестник Удмуртского университета. Серия Философия. Психология. Педагогика. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 437–442.

3. Овезов А. М., Пантелеева М. В., Князев А. В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 101–105.

4. Пантелеева М. В., Овезов А. М., Котов А. С. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы) // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 9. – С. 52–56.

5. Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкина Г. Ю. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 19–28.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. *Anesteziya v pediatrii*. [Anesthesia in pediatrics]. St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2013, 160 p.

2. Gorkovaya I.A., Aleksandrovich Yu.S., Miklyaeva A.V. et al. Prevention of post-natal depression in women with different variants of delivery. *Vestnik Udmurtskogo Universiteta. Seriya Filosofiya. Psikhologiya. Pedagogika*, 2017, vol. 27, no. 4, pp. 437-442. (In Russ.)

3. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and management. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 101-105. (In Russ.)

4. Panteleeva M.V., Ovezov A.M., Kotov A.S. et al. Postoperative cognitive dysfunction in children (literature review). *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2018, vol. 26, no. 9, pp. 52-56. (In Russ.)

5. Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu. et al. Postoperative cognitive dysfunction - what we know and where we go. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.)

6. Androsova G., Krause R., Winterer G. et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction // *Front. Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 112.
7. Aranake-Chrisinger A., Avidan M. S. Postoperative delirium portends descent to dementia // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. – P. 285–288.
8. Muffly M. K., Muffly T. M., Weterings R. et al. The Current landscape of us pediatric anesthesiologists: demographic characteristics and geographic distribution // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 123, № 1. – P. 179–185.
9. Needham M. J., Webb C. E., Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 1, suppl. 1. – P. 115–125.
10. Pashkova A. A., Svider P. F., Chang C. Y. et al. Gender disparity among US anaesthesiologists: are women underrepresented in academic ranks and scholarly productivity? // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2013. – Vol. 57, № 8. – P. 1058–1064.
11. Sauër A. C., Veldhuijzen D. S., Ottens T. H. et al. The association between delirium and cognitive change after cardiac surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. – P. 308–315.
12. Sprung J., Roberts R. O., Weingarten T. N. et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. – P. 316–323.
6. Androsova G., Krause R., Winterer G. et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front. Aging Neurosci.*, 2015, vol. 7, pp. 112.
7. Aranake-Chrisinger A., Avidan M.S. Postoperative delirium portends descent to dementia. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, pp. 285–288.
8. Muffly M.K., Muffly T.M., Weterings R. et al. The Current landscape of us pediatric anesthesiologists: demographic characteristics and geographic distribution. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 123, no. 1, pp. 179–185.
9. Needham M.J., Webb C.E., Bryden D.C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 1, suppl. 1, pp. 115–125.
10. Pashkova A.A., Svider P.F., Chang C.Y. et al. Gender disparity among US anaesthesiologists: are women underrepresented in academic ranks and scholarly productivity? *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2013, vol. 57, no. 8, pp. 1058–1064.
11. Sauër A.C., Veldhuijzen D.S., Ottens T.H. et al. The association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, pp. 308–315.
12. Sprung J., Roberts R.O., Weingarten T.N. et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, pp. 316–323.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Александрович Юрий Станиславович

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

Акименко Татьяна Игоревна

соискатель кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: t.akimenko2010@yandex.ru

Пшениснгов Константин Викторович

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии
и неотложной педиатрии ФП и ДПО.

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya St.,
St. Petersburg, 194100.

Yury S. Aleksandrovich

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

Tatiana I. Akimenko

Aspirant of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency
Pediatrics Department within Professional Development Unit.
Email: t.akimenko2010@yandex.ru

Konstantin V. Pshenisnov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric
Anesthesiology, Intensive and Emergency Care Department
within Professional Development Unit.



ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛИДОКАИНА И РОПИВАКАИНА НА СЕДАЛИЩНЫЙ НЕРВ И ДВУГЛАВУЮ МЫШЦУ КРЫС

Р. Е. ЛАХИН, И. А. ГЕМУА, П. Г. ТОЛКАЧ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

Местные анестетики, проникая внутрь клетки, кроме блокады натриевых каналов, воздействуют на другие процессы, способствуя развитию апоптоза клетки. **Цель исследования:** изучение повреждающего действия лидокаина и ропивакаина на седалищный нерв и двуглавую мышцу крыс.

Двойное слепое рандомизированное исследование. Контрольная группа с введением 0,9%-ного раствора NaCl. Исследуемые концентрации лидокаина – 0,5, 1, 1,5, 2%; ропивакаина – 0,25, 0,5, 0,75, 1%. Под ультразвуковым контролем вводили по 0,2 мл перинеурально седалищного нерва и 0,2 мл внутрь двуглавой мышцы. Забор препаратов осуществляли через 1 ч после введения. При инъекции 0,9%-ного раствора NaCl некроза клеток или апоптоза в мышце и нерве не обнаружено, выявлены единичные клетки воспалительного типа. Введение всех концентраций местных анестетиков вызывало воспалительную инфильтрацию и повреждение мышечной ткани и нервных стволов по сравнению с 0,9%-ным раствором NaCl. Увеличение выраженности повреждения и воспалительной инфильтрации зависело от концентрации местного анестетика. Чем выше концентрация ропивакаина или лидокаина, тем больше повреждение и воспалительные изменения.

Исследование показало наличие нейро- и миотоксического действия всех концентраций лидокаина и ропивакаина по сравнению с 0,9%-ным раствором NaCl. Выявлена зависимость усиления повреждения и нарастания воспалительной инфильтрации в мышце и периферическом нерве от увеличения концентрации местного анестетика.

Ключевые слова: крысы-альбиносы, ропивакаин, лидокаин, местный анестетик, миотоксичность, нейротоксичность, скелетные мышцы, седалищный нерв

Для цитирования: Лахин Р. Е., Гемуа И. А., Толкач П. Г. Двойное слепое рандомизированное исследование токсического воздействия лидокаина и ропивакаина на седалищный нерв и двуглавую мышцу крыс // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 12-18. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-12-18

A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED STUDY ON THE TOXICITY OF LIDOCAINE AND ROPIVACAINE ON SCIATIC NERVE AND BICEPS MUSCLE OF RATS

R. E. LAKHIN, I. A. GEMUA, P. G. TOLKACH

S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russian Federation

The purpose of the study was to examine the damaging activity of Lidocaine and Ropivacaine on the sciatic nerve and biceps muscle of rats. A double blind randomized study was conducted. The control group received injection of 0.9% NaCl. The following concentrations of Lidocaine were examined – 0.5, 1, 1.5, and 2. For Ropivacaine, these concentrations were 0.25, 0.5, 0.75, and 1. Under the US control, 0.2 ml were injected along the perineural sciatic nerve and 0.2 ml into the two-headed muscle. The drugs were taken out in 1 hour after their injection. When injecting 0.9% NaCl no cell necrosis or apoptosis in the muscle and nerve were found, only single cells of inflammatory type were found. The administration of all concentrations of local anesthetics caused inflammatory filtration and damage to muscle tissue and nerve stems compared to 0.9% NaCl. Increased expression of damage and inflammatory infiltration depended on the concentration of the local anesthetic. The higher the concentration of Lidocaine or Ropivacaine was, the greater were the damage and inflammatory changes. The study demonstrated neurotoxic and myotoxic activity of all concentrations of Lidocaine and Ropivacaine compared to 0.9% NaCl. The dependence of damage strengthening and the growth of inflammatory filtration in the muscle and peripheral nerve on the increased concentration of the local anesthetic was revealed.

Key words: albino rat, bupivacaine, lidocaine, local anesthetic, myotoxicity, neurotoxicity, skeletal muscles, sciatic nerve

For citations: Lakhin R.E., Gemua I.A., Tolkach P.G. A double-blind randomized study on the toxicity of lidocaine and ropivacaine on sciatic nerve and biceps muscle of rats. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 12-18. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-12-18

В настоящее время регионарные блокады широко используются при проведении анестезии, послеоперационного обезболивания, лечения острой и хронической боли. Для проявления основного действия местные анестетики необходимо подвести к нервным структурам, где и происходит прерывание нервного импульса за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов [11]. Для блокады натриевых каналов молекулы местного анестетика проникают внутрь клетки, однако выявлено, что там они способны блокировать не только натриевые каналы [9, 17]. Местные анестетики также блокируют калиевые [10], кальциевые каналы [15], ингибируют системы второго мессенджера на метаболотропном

трансмембранном G-белке и по сопряжению рецепторов приводят к ингибированию внеклеточно регулируемой киназы или киназы внеклеточных стимулов (ERK – extracellular responsive kinase) и фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) [7, 18]. Кроме этого, блокируется митохондриальное фосфорилирование, истощая энергетические запасы клетки; на саркомере происходят кальций-зависимое ингибирование контрактильности и модуляция рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума мышечных клеток [4].

Все описанные механизмы приводят к нарушению жизнедеятельности клетки, что способствует развитию повреждения в тканях в местах их вве-

дения. Наиболее ярким проявлением локальной токсичности является повреждение нервов с развитием неврологического дефицита, поскольку местный анестетик подводится непосредственно к нервным стволам [12, 17]. Показана нейротоксичность таких популярных для регионарной анестезии местных анестетиков, как лидокаин, бупивакаин, ропивакаин [3, 7, 8]. Периферические нервные стволы проходят в мышечных тканях и межмышечных пространствах – воздействие местных анестетиков на мышечные клетки может вести к миотоксичности [3, 13].

Несмотря на интерес исследователей к проблеме локальной токсичности местных анестетиков, механизмы развития повреждения пока еще до конца не ясны. Нет ответа и на вопрос о восстановлении поврежденных клеток.

Цель исследования: изучить повреждающее действие лидокаина и ропивакаина на седалищный нерв и двуглавую мышцу крыс.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование одобрено независимым этическим комитетом на базе Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол № 203 от 20.03.2018 г.). Работа выполнена с соблюдением правил использования и содержания лабораторных животных согласно приказу № 755 МЗ СССР от 12.07.1977 г. и рекомендаций Хельсинкской декларации. Проведена серия экспериментов на 45 беспородных половозрелых альбиносах крысах-самках массой 160–200 г.

Рандомизация и ослепление. Простая табличная рандомизация лабораторных животных на девять групп генерацией случайных чисел выполнена с помощью ресурса Research Randomizer (<https://www.randomizer.org>). Ослепление достигалось привлечением внешнего специалиста, который с соблюдением правил асептики и антисептики согласно таблице случайных чисел готовил и кодировал шприцы с анестетиками для введения лабораторным животным. После приготовления препаратов таблица распределения была запечатана в конверт. Исследователь вводил неизвестный для него кодированный препарат, осуществлял выведение животных из эксперимента и проводил забор материала. Кодированный материал передавали в лабораторию, где врач-патоморфолог выполнял гистологическое исследование. Ему были неизвестны препараты, вводимые лабораторным животным. После получения всех результатов конверт с таблицей распределения лабораторных животных на группы был вскрыт и проведено раскрытие полученной информации.

Распределение по группам в зависимости от вводимого препарата представлено в табл. 1.

Всем лабораторным животным выполняли блокаду седалищного нерва – параневрально вводили 0,2 мл препарата. Точность подведения контролировали с помощью ультразвуковой навигации ап-

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных по группам

Table 1. Distribution of experimental animals by groups

№ группы	n	Концентрация	Наименование препарата
1-я группа (контрольная)	5	0,9%	Натрия хлорид
2-я группа	5	0,5%	Лидокаин
3-я группа	5	1%	Лидокаин
4-я группа	5	1,5%	Лидокаин
5-я группа	5	2%	Лидокаин
6-я группа	5	0,25%	Ропивакаин
7-я группа	5	0,5%	Ропивакаин
8-я группа	5	0,75%	Ропивакаин
9-я группа	5	1%	Ропивакаин

паратом SonoSite Edge линейным датчиком L25X частотностью 13–6 МГц. После параневрального введения, также под контролем ультразвука, вводили 0,2 мл препарата в двуглавую мышцу бедра.

Животных выводили из эксперимента через 1 ч после введения препарата. Для выведения использовали передозировку тиопенталом натрия. После выведения производили забор участка седалищного нерва и двуглавой мышцы, который фиксировали в 10%-ном формалине в течение 48 ч. Далее участки нерва и мышцы обезживали, заливали в парафиновые блоки. Тканевые срезы толщиной 5–6 мкм помещали на предметные стекла. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а затем исследовали под световым микроскопом (Olympus BH-2). Оценка повреждения ткани проводилась отдельно для седалищного нерва и мышечной ткани в соответствии с модифицированными критериями Р. Benoit et al. (1980) врачом-патоморфологом, ослепленным к идентификации препаратов и группы исследования.

В соответствии с модифицированными критериями Р. Benoit et al. (1980) изменения в ткани оценивали от 0 до 3 баллов [2]. Воспалительные изменения ранжировали: 0 баллов – нет признаков воспаления, 1 балл – единичные воспалительные клетки, 2 балла – воспалительные клетки незначительны, расположены преимущественно вокруг сосудов, 3 балла – воспалительные клетки заполняют все интерстициальное пространство, пропитывают мышечную ткань, окружают сосуды и нервы. Повреждение клеток ранжировали: 0 баллов – отсутствие повреждения, 1 балл – единичные клетки или волокна с признаками некроза или апоптоза, 2 балла – множественные клетки с признаками клеточного повреждения по типу некроза или апоптоза, 3 – представляет собой разрушение больших объемов волокон, с вовлечением оболочек, фасций и других структур

Статистический анализ. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 25.0. Данные степени повреждения представлены в виде медиа-

ны (Me) – квартиль 1(Q1); квартиль 3(Q3). Для определения наличия или отсутствия групповых различий в исследуемых показателях выполнен статистический анализ множественных сравнений с помощью критерия Крускала – Уоллиса. Для подробного последовательного анализа различий между группами после выявления групповых различий проведены апостериорные попарные сравнения данных с помощью непараметрических методов для несвязанных выборок (критерий Манна – Уитни). Статистическая значимость апостериорных сравнений (для $p < 0,05$) с учетом количества групп принята как $0,05/n$ (где n = количество групп). Попарное сравнение данных представлено с помощью непараметрических методов для несвязанных выборок (критерий Манна – Уитни). Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Оценка зависимости развития воспаления и повреждения от концентрации местного анестетика выполнена с помощью порядковой регрессии с логистической функцией построения связи. Представлены показатели ранговой корреляции по Спирмену, модели регрессии, критерии согласия, оценка процентной доли дисперсии по Нэйджелкерке.

Результаты исследования

Инъекция физиологического раствора лабораторным животным контрольной группы вызывала расширение межклеточных пространств и соединительнотканых перегородок. Признаков некроза клеток или апоптоза не обнаружено. У двух лабораторных животных в этой группе в зоне введения 0,9%-ного раствора хлорида натрия обнаружены единичные клетки макрофагального типа и нейтрофилы.

Введение местных анестетиков вызывало воспалительную инфильтрацию и повреждение мышечной и невралной ткани (табл. 2). В мышечной ткани выявляли неравномерный перимускулярный отек, апоптоз, группы мышечных волокон с дистрофическими изменениями в виде полихромазии и исчезновением поперечной исчерченности мускулатуры, определяли нейтрофильную инфильтрацию,

клетки макрофагального типа. В седалищном нерве после введения ропивакаина и лидокаина выявляли неравномерный отек структур нерва и дистрофические изменения нервных волокон, появление воспалительной инфильтрации.

Показатели повреждения в двуглавой мышце и в седалищном нерве в группах с введением ропивакаина и лидокаина статистически значимо отличались от контрольной группы (табл. 3). Кроме маркеров апоптоза и некроза мышечных клеток и отростков периферического нерва, выявлены статистические различия и в выраженной воспалительной инфильтрации в местах инъекции местных анестетиков по сравнению с введением 0,9%-ного раствора хлорида натрия (табл. 3).

В связи с наличием категориальных данных для оценки зависимости нарастания воспалительных изменений и повреждения от концентрации местного анестетика использовали построение порядковой регрессии. На первом этапе выполнена ранговая корреляция по Спирмену. Выявлена умеренная и сильная прямая связь между нарастанием признаков воспаления и повреждения мышечной ткани, стволов периферических нервов от увеличения концентрации лидокаина и ропивакаина (табл. 4, 5). Показатели регрессионной модели демонстрируют значимый вклад концентрации местного анестетика в увеличение признаков воспаления и повреждения ткани. Все построенные модели были статистически значимы и демонстрировали зависимость нарастания признаков воспаления и повреждения в двуглавой мышце и седалищном нерве крыс от концентрации местного анестетика. Анализ критериев согласия на основе хи-квадрата по Пирсону показывает отсутствие статистических различий наблюдаемых данных от прогностических расчетных величин, что свидетельствует о достижении высокой степени приближения порядковой регрессионной модели. Показатель Нэйджелкерке указывает на высокую процентную долю дисперсии признаков воспаления и повреждения в двуглавой мышце, а также седалищном нерве крыс, объяснимой при помощи порядковой регрессии.

Таблица 2. Изменения в мышечной ткани при введении лидокаина и ропивакаина через 1 ч после введения

Table 2. Changes in muscle tissue in 1 hour after administration of Lidocaine and Ropivacaine

Группы	Двуглавая мышца		Седалищный нерв	
	воспаление	повреждение	воспаление	повреждение
Контроль	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0,5)	0 (0;0)
Лидокаин 0,5%	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1,5)	1 (0,5;1)
Лидокаин 1,0%	2 (1;2)	1 (1;2)	2 (1;2)	1 (1;1,5)
Лидокаин 1,5%	2 (1,5;2)	1 (1;2)	2 (1,5;2)	1 (1;1,5)
Лидокаин 2,0%	3 (2;3)	2 (1;2)	2 (2;2,5)	2 (1;2)
Ропивакаин 0,25%	1 (1;2)	1 (1;1,5)	1 (1;1,5)	1 (1;1,5)
Ропивакаин 0,5%	2 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)
Ропивакаин 0,75%	2 (1,5;2)	2 (1;2)	2 (1;2)	2 (1;2)
Ропивакаин 1,0%	2 (2;2)	2 (1,5;2)	2 (1,5;2)	2 (1,5;2)

Таблица 3. Статистические показатели попарного сравнения исследуемых групп с контрольной (критерий Манна – Уитни)
Table 3. Statistic rates of pair-wise comparison of the experimental groups with the control one (Mann-Whitney test)

Группы сравнений	Двуглавая мышца		Седалищный нерв		Показатели
	воспаление	повреждение	воспаление	повреждение	
1-я и 2-я группы	3,00	0,001	2,00	2,50	U
	-2,15	-3,00	-2,42	-2,45	Z
	0,03	0,001	0,02	0,01	p
1-я и 3-я группы	2,00	0,001	1,00	0,001	U
	-2,32	-2,83	-2,55	-2,89	Z
	0,02	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 4-я группы	1,00	0,001	0,50	0,001	U
	-2,55	-2,83	-2,68	-2,89	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 5-я группы	0,001	0,001	0,001	0,001	U
	-2,69	-2,89	-2,79	-2,83	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 6-я группы	3,00	0,001	2,00	0,001	U
	-2,15	-2,89	-2,42	-2,89	Z
	0,03	0,001	0,02	0,001	p
1-я и 7-я группы	2,00	0,001	1,50	0,001	U
	-2,32	-2,83	-2,46	-2,83	Z
	0,02	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 8-я группы	1,00	0,001	1,00	0,001	U
	-2,49	-2,83	-2,55	-2,83	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 9-я группы	0,001	0,001	0,50	0,001	U
	-2,74	-2,89	-2,68	-2,89	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p

Примечание: здесь и в табл. 4, 5 полужирный шрифт – статистически значимо

Таблица 4. Статистические показатели модели порядковой регрессии зависимости выраженности воспалительных изменений и повреждения клеток от дозировки местных анестетиков в двуглавой мышце крыс
Table 4. Statistic rates of ordinal regression of correlation between inflammatory changes and cell damage intensity with doses of local anesthetics in biceps muscle of rats

Показатели		Воспаление		Повреждение	
		лидокаин	ропивакаин	лидокаин	ропивакаин
Корреляция Спирмена	Коэффициент корреляции	0,640	0,526	0,548	0,447
	<i>p</i>	0,002	0,017	0,012	0,048
Показатели модели	-2 Log-правдоподобие	8,160	11,220	6,035	7,820
	Хи-квадрат	13,788	6,277	8,456	4,258
	<i>p</i>	0,032	0,049	0,037	0,023
Критерий согласия	Хи-квадрат по Пирсону	15,733	12,343	11,954	8,376
	<i>p</i>	0,876	0,794	0,954	0,734
Показатель Нэйджелкерке		0,581	0,356	0,466	0,356
Параметры модели	Оценка	-0,405	-1,386	-0,981	-0,981
	Критерий Вальда	0,197	1,537	0,462	0,462
	<i>p</i>	0,065	0,215	0,049	0,049

Обсуждение

В этом исследовании выполнено сравнение мио-токсичного и нейротоксичного действия лидокаина и ропивакаина с 0,9%-ным раствором натрия хлорида. Токсическое действие местных анестетиков на мышечную и нервную ткань было выявлено в различных исследованиях при изучении культивированных [6, 13], изолированных тканей [1] и в тканях лабораторных животных [14]. Однако выраженность воздействия различных местных анестетиков на мышечные, нервные клетки оценивается неоднозначно. В нашем исследовании выявлено наличие мио-токсичного эффекта всех концентраций ропи-

Таблица 5. Статистические показатели модели порядковой регрессии зависимости выраженности воспалительных изменений и повреждения клеток от дозировки местных анестетиков в седалищном нерве крыс

Table 5. Statistic rates within ordinal regression of correlation between inflammatory changes and cell damage intensity with doses of local anesthetics in sciatic nerve of rats

Показатели		Воспаление		Повреждение	
		лидокаин	ропивакаин	лидокаин	ропивакаин
Корреляция Спирмена	Коэффициент корреляции	0,643	0,447	0,522	0,447
	<i>p</i>	0,002	0,048	0,018	0,048
Показатели модели	-2 Log-правдоподобие	7,480	5,695	7,480	6,035
	Хи-квадрат	11,207	10,182	8,099	9,061
	<i>p</i>	0,011	0,017	0,044	0,028
Критерий согласия	Хи-квадрат по Пирсону	12,568	8,567	9,453	6,452
	<i>p</i>	0,72	0,79	0,87	0,83
Показатель Нэйджелкерке		0,531	0,539	0,430	0,487
Параметры модели	Оценка	-0,405	-1,386	-0,405	-1,386
	Критерий Вальда	0,197	1,537	0,197	1,537
	<i>p</i>	0,065	0,215	0,065	0,215

вакаина и лидокаина по сравнению с введением 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Аналогичные данные о миотоксичности ропивакаина получили K. Yildiz et al. (2011) [19], O. Oz Gergin et al. (2019) [14], исследуя действие 0,5%-ного раствора, W. Zink et al. (2003) – 0,75%-ного раствора [20]. Hyun Jeong Kim et al. (2006) в культивированных кардиомиоцитах повреждающего действия ропивакаина и лидокаина не отметили [6]. Отдельно от признаков повреждения (апоптоза и некроза) оценивали признаки воспалительной реакции в местах введения анестетиков. Также выявлены статистические различия в инфильтрации воспалительными клетками при введении всех концентраций ропивакаина и лидокаина. В большинстве исследований воспалительные клетки или маркеры определяют вместе с признаками некроза и апоптоза, объединяя их единым понятием «повреждение» [14]. Возможно, воспалительная реакция следует за повреждением клеток, но это требует углубленного изучения.

Кроме миотоксического действия, обнаружено наличие нейротоксичного эффекта всех концентраций ропивакаина и лидокаина по сравнению с введением 0,9%-ного раствора хлорида натрия. В ряде исследований и обзоров подчеркивались механизмы местных анестетиков на ряд сигнальных путей внутри клетки, которые в конечном счете приводят к активации митохондриального пути апоптоза клетки [7, 17]. Учитывая повреждающее действие на клетки нейронов, считается, что нейротоксичность местных анестетиков способствует периоперационным неврологическим осложнениям [16, 17]. В литературе нейротоксичность лидокаина исследована довольно широко. Y. Kanai et al. (2000) продемонстрировали повреждение мембран лидокаином изолированных периферических нервов [5], причем

лидокаину было присуще именно аксональное повреждение [7]. В нашем исследовании выявлены признаки аксональной дегенерации отдельных волокон, которые появились после введения и лидокаина, и ропивакаина. Нейротоксичность ропивакаина, по данным С. М. S. Cereda et al. (2012), также проявлялась в виде разрушения шванновских клеток и повреждения самих нейронов [3].

Преимуществом проводимого исследования стал статистический анализ зависимости нарастания воспалительных признаков и повреждения клеток от концентрации вводимого местного анестетика.

Ограничением исследования явился категориальный перевод гистологических изменений в ткани с ранжированием от 0 до 3 баллов, зависящий от субъективной оценки патоморфологом. В дальнейших исследованиях целесообразно подключить гистохимические маркеры повреждения отростков нейронов и мышечных клеток.

Заключение

Исследование показало наличие нейро- и миотоксического действия всех концентраций лидокаина и ропивакаина по сравнению с 0,9%-ным раствором хлорида натрия. В седалищном нерве обнаружены дистрофические изменения нервных волокон, нейтрофильная инфильтрация, клетки макрофагального типа. В двуглавой мышце определены перимускулярный отек, апоптоз, полихромазия с исчезновением поперечной исчерченности мускулатуры, появление отдельных и скоплений воспалительных клеток. Выявлена зависимость усиления повреждения и нарастания воспалительной инфильтрации в мышце и периферическом нерве от увеличения концентрации местного анестетика.

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. Barsa J., Batra M., Fink B. R. et al. A comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidocaine, bupivacaine, 2-chloroprocaine, and a mixture of 2-chloroprocaine and bupivacaine // *Anesth. Analg.* – 1982. – Vol. 61, № 12. – P. 961–967.
2. Benoit P. W., Yagiela A., Fort N. F. Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 52, № 2. – P. 187–198.
3. Cereda C. M. S., Tofoli G. R., Maturana L. G. et al. Local neurotoxicity and myotoxicity evaluation of cyclodextrin complexes of bupivacaine and ropivacaine // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 115, № 5. – P. 1234–1241.
4. El-Boghdady K., Pawa A., Chin K. J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives // *Local Reg. Anesth.* – 2018. – Vol. 11. – P. 35–44.
5. Kanai Y., Katsuki H., Takasaki M. Lidocaine disrupts axonal membrane of rat sciatic nerve in vitro // *Pain Pract.* – 2003. – Vol. 1, № 2. – P. 201.
6. Kim H. J., Sung S. R., Seo K. S. et al. Bupivacaine-induced apoptosis in the primary cultured cardiomyocytes via p38 MAPKs // *Korean J. Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 50, № 6. – P. S48.
7. Lirk P., Haller I., Colvin H. P. et al. In vitro, lidocaine-induced axonal injury is prevented by peripheral inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not by inhibiting caspase activity // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, № 6. – P. 1657–1664.
8. Lirk P., Haller I., Peter H. et al. In vitro, inhibition of mitogen-activated protein kinase pathways protects against bupivacaine- and ropivacaine-induced neurotoxicity // *Anesthesia & Analgesia*. – 2008. – № 5 (106). – P. 1456–1464.
9. Lirk P., Picardi S., Hollmann M. W. Local anaesthetics: 10 essentials // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 575–585.
10. Nakahira K., Oshita K., Itoh M. et al. Clinical Concentrations of local anesthetics bupivacaine and lidocaine differentially inhibit human Kir2.x inward rectifier k⁺ channels // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 122, № 4. – P. 1038–1047.
11. Nau C., Wang G. K. Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na⁺ channels // *J. Membr. Biol.* – 2004. – Vol. 201, № 1. – P. 1–8.
12. Neal J. M., Barrington M. J., Brull R. et al. The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: Executive Summary 2015. // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 401–430.
13. Neal J. M., Salinas F. V., Choi D. S. Local anesthetic-induced myotoxicity after continuous adductor canal block // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2016. – Vol. 41, № 6. – P. 723–727.
14. Oz Gergin O., Bayram A., Gergin İ. S. et al. Comparison of myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine: apoptotic activity and acute effect on pro-inflammatory cytokines // *Biotech. Histochem.* – 2019. – Vol. 4, P. 1–9.
15. Putrenko I., Ghavanini A. A., Meyer Schöninger K. S. et al. Central nervous system-toxic lidocaine concentrations unmask L-Type Ca²⁺ current-mediated action potentials in rat thalamocortical neurons // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 122, № 5. – P. 1360–1369.
16. Sondekoppam R., Tsui B. Factors associated with risk of neurologic complications after peripheral nerve blocks // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 124, № 2. – P. 645–660.
17. Verlinde M., Hollmann M., Stevens M. et al. Local anesthetic-induced neurotoxicity // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 339.
18. Wang L.-Y., Li X., Han Y.-Z. Neuroprotection by epigallo catechin gallate against bupivacaine anesthesia induced toxicity involves modulation of PI3/Akt/PTEN signalling in N2a and SH-SY5Y cells // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 15065–15075.
19. Yildiz K., Efesoy S. N., Ozdamar S. et al. Myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine in a rat model // *Clin. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 273–280.
20. Zink W., Seif C., Braun P. M. et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97. – P. 1173–1179.

REFERENCES

1. Barsa J., Batra M., Fink B.R. et al. A comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidocaine, bupivacaine, 2-chloroprocaine, and a mixture of 2-chloroprocaine and bupivacaine. *Anesth. Analg.*, 1982, vol. 61, no. 12, pp. 961-967.
2. Benoit P.W., Yagiela A., Fort N.F. Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1980, vol. 52, no. 2, pp. 187-198.
3. Cereda C.M.S., Tofoli G.R., Maturana L.G. et al. Local neurotoxicity and myotoxicity evaluation of cyclodextrin complexes of bupivacaine and ropivacaine. *Anesth. Analg.*, 2012, vol. 115, no. 5, pp. 1234-1241.
4. El-Boghdady K., Pawa A., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg. Anesth.*, 2018, vol. 11, pp. 35-44.
5. Kanai Y., Katsuki H., Takasaki M. Lidocaine disrupts axonal membrane of rat sciatic nerve in vitro. *Pain Pract.*, 2003, vol. 1, no. 2, pp. 201-201.
6. Kim H.J., Sung S.R., Seo K.S. et al. Bupivacaine-induced apoptosis in the primary cultured cardiomyocytes via p38 MAPKs. *Korean J. Anesthesiol.*, 2016, vol. 50, no. 6, pp. S48.
7. Lirk P., Haller I., Colvin H.P. et al. In vitro, lidocaine-induced axonal injury is prevented by peripheral inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not by inhibiting caspase activity. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 105, no. 6, pp. 1657-1664.
8. Lirk P., Haller I., Peter H. et al. In vitro, inhibition of mitogen-activated protein kinase pathways protects against bupivacaine- and ropivacaine-induced neurotoxicity. *Anesthesia & Analgesia*, 2008, no. 5 (106), pp. 1456-1464.
9. Lirk P., Picardi S., Hollmann M.W. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2014, vol. 31, no. 11, pp. 575-585.
10. Nakahira K., Oshita K., Itoh M. et al. Clinical Concentrations of local anesthetics bupivacaine and lidocaine differentially inhibit human Kir2.x inward rectifier k⁺ channels. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 122, no. 4, pp. 1038-1047.
11. Nau C., Wang G.K. Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na⁺ channels. *J. Membr. Biol.*, 2004, vol. 201, no. 1, pp. 1-8.
12. Neal J.M., Barrington M.J., Brull R. et al. The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: Executive Summary 2015. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2015, vol. 40, no. 5, pp. 401-430.
13. Neal J.M., Salinas F.V., Choi D.S. Local anesthetic-induced myotoxicity after continuous adductor canal block. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2016, vol. 41, no. 6, pp. 723-727.
14. Oz Gergin O., Bayram A., Gergin İ.S. et al. Comparison of myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine: apoptotic activity and acute effect on pro-inflammatory cytokines. *Biotech. Histochem.*, 2019, vol. 4, pp. 1-9.
15. Putrenko I., Ghavanini A.A., Meyer Schöninger K.S. et al. Central nervous system-toxic lidocaine concentrations unmask L-Type Ca²⁺ current-mediated action potentials in rat thalamocortical neurons. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 122, no. 5, pp. 1360-1369.
16. Sondekoppam R., Tsui B. Factors associated with risk of neurologic complications after peripheral nerve blocks. *Anesth. Analg.*, 2017, vol. 124, no. 2, pp. 645-660.
17. Verlinde M., Hollmann M., Stevens M. et al. Local anesthetic-induced neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, no. 3, pp. 339,
18. Wang L.Y., Li X., Han Y.Z. Neuroprotection by epigallo catechin gallate against bupivacaine anesthesia induced toxicity involves modulation of PI3/Akt/PTEN signalling in N2a and SH-SY5Y cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 9, pp. 15065-15075.
19. Yildiz K., Efesoy S.N., Ozdamar S. et al. Myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine in a rat model. *Clin. Investig. Med.*, 2011, vol. 34, no. 5, pp. 273-280.
20. Zink W., Seif C., Braun P.M. et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 97, pp. 1173-1179.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 4.
Тел./факс: 8 (812) 329-71-21.

Лажин Роман Евгеньевич

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

Гемуа Инал Ардонбеевич

адъюнкт кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: inal.gemua@gmail.com

Толкач Павел Геннадьевич

преподаватель кафедры военной токсикологии
и медицинской защиты.
E-mail: pusher6@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
4, Klinicheskaya St.,
St. Petersburg, 194044.
Phone/Fax: +7 (812) 329-71-21.

Roman E. Lakhin

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: doctor-lahin@yandex.ru

Inal A. Gemua

Post Graduate Student of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: inal.gemua@gmail.com

Pavel G. Tolkach

Teacher at the Department for Military Toxicology and Medical
Protection.
Email: pusher6@yandex.ru



ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ ВОЗРАСТОМ 37 НЕДЕЛЬ

П. И. МИРОНОВ^{1,2}, Э. З. ИЛЬИНА¹, Т. В. САУБАНОВА¹, А. А. ГРЕШИЛОВ¹

¹ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» МЗ РБ, г. Уфа, РФ

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, РФ

Цель: определение факторов риска развития тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) 37 нед.

Методы. Дизайн исследования – ретроспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Критериям включения и исключения соответствовало 640 пациентов. Умерло 7 (1,1%) детей. Пациенты в зависимости от ГВ разделены на две группы. Основная ($n = 279$) – новорожденные с ГВ 37 нед. Группа сравнения ($n = 361$) – новорожденные с ГВ 34–36 нед. У детей обеих групп были сопоставимая интенсивная терапия и параметры стартовой искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Статистическую обработку проводили на основе статистической программы BioStat.

Результаты. У пациентов основной группы имелось исходно более высокое давление в правом желудочке, чаще использовалась неинвазивная ИВЛ ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,05$), была более высокой частота легочного кровотечения ($\chi^2 = 9,608$; $p = 0,02$). Респираторные проблемы развивались в основном у новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения. Значимым фактором риска развития тяжелой дыхательной недостаточности у пациентов основной группы явилось наличие рубца на матке у беременной (ОШ – 1,99).

Вывод. Тяжелая дыхательная недостаточность у новорожденных с ГВ 37 нед. развивается при задержке внутриутробного развития, основным фактором риска которой является наличие рубца на матке.

Ключевые слова: новорожденные, гестационный возраст, дыхательная недостаточность, факторы риска

Для цитирования: Миров П. И., Ильина Э. З., Саубанова Т. В., Грешилов А. А. Факторы риска развития тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с гестационным возрастом 37 недель // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 19-23. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-19-23

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF SEVERE RESPIRATORY FAILURE IN NEWBORNS OF 37-WEEK GESTATIONAL AGE

P. I. MIRONOV^{1,2}, E. Z. IL'INA¹, T. V. SAUBANOVA¹, A. A. GRESHILOV¹

¹Republic Clinical Perinatal Center, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

The aim was to determine the risk factors for severe respiratory failure in newborns of 37-week gestational age.

Methods. The study was designed as retrospective, controlled, non-randomized, and single-center. 640 patients corresponded the criteria of inclusion and exclusion. 7 (1.1%) children died. Depending on the gestational age (GA), patients were divided into two groups. The main group ($n = 279$) included newborns with GA of 37 weeks. The comparison group ($n = 361$) consisted of newborns with GA of 34–36 weeks. Both groups of children received comparable critical care and had similar settings of initial artificial pulmonary ventilation. The software of BioStat was used for statistical processing.

Results. Patients of the main group had initially higher pressure in the right ventricle, they were in need of noninvasive ventilator more often ($\chi^2 = 4.23$; $p = 0.05$), and pulmonary hemorrhage were also more frequent in them ($\chi^2 = 9.608$; $p = 0.02$). It was mostly newborns delivered by cesarean section who developed respiratory problems. A uterine scar in a pregnant woman made a significant risk factor for severe respiratory failure in patients of the main group (OR – 1.99).

Conclusion. Severe respiratory failure in newborns with gestational age at 37 weeks develops with intrauterine growth retardation, the main risk factor of which is the presence of a scar on the uterus.

Key words: newborns, gestational age, respiratory failure, risk factors

For citations: Mironov P. I., Il'ina Je. Z., Saubanova T. V., Greshilov A. A. Risk factors for development of severe respiratory failure in newborns of 37-week gestational age. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 19-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-19-23

Согласно современным представлениям, поздняя недоношенность новорожденных ограничивается периодом 36 нед. гестационного возраста (ГВ) [4, 5]. Наиболее частым и тяжелым осложнением недоношенности является развитие респираторного дистресс-синдрома новорожденных [1, 4]. Однако, по мнению некоторых авторов, тяжелая дыхательная недостаточность иногда отмечается и у новорожденных с ГВ 37 нед. [3, 6, 7]. Наиболее вероятной причиной этого может служить задержка внутриутробного развития (ЗВУР) [4]. По мнению многих авторов, ЗВУР является неблагоприятным

фоном, влияющим как на заболеваемость и смертность в периоде новорожденности, так и на дальнейшее развитие ребенка [1, 4, 5]. Перинатальная заболеваемость и смертность среди детей со ЗВУР в 4–8 раз превышают таковые у детей с массой тела при рождении, соответствующей сроку гестации [5]. Существенный вклад указанная патология вносит и в развитие детской инвалидности [4].

В настоящее время реальными способами снижения числа репродуктивных потерь, связанных с невынашиванием беременности, являются рациональная организация системы высокотехнологич-

ной помощи, включающей дифференцированный подход к обследованию и лечению пациентов из группы риска, профилактика ранних нарушений гестационного процесса, мониторинг здоровья беременных женщин и адекватная постнатальная помощь новорожденным [5].

Таким образом, знание клинической симптоматики ранних прогностических признаков неблагополучия новорожденного приобретает особую актуальность при разработке современных технологий прогнозирования и профилактики адверсивного течения раннего неонатального периода у относительно незрелых новорожденных.

Цель: определение факторов риска развития тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с ГВ 37 нед.

Методы

Дизайн исследования – ретроспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Сроки: 01.03.2017 – 26.12.2018. Критерии включения: новорожденные со сроком гестации 34–37 нед. Критерии исключения: множественные врожденные пороки развития; врожденные пороки развития, потребовавшие экстренной хирургической коррекции. Критериям включения и исключения соответствовало 640 пациентов. Умерло 7 (1,1%) детей. Пациенты в зависимости от ГВ разделены на две группы: основная ($n = 279$) – новорожденные с ГВ 37 нед.; сравнения ($n = 361$) – новорожденные с ГВ 34–36 нед. ГВ плода определялся на основе ультразвукового сканирования.

У детей обеих групп с наличием тяжелой дыхательной недостаточности были сопоставимы стартовая терапия и параметры стартовой искусственной респираторной поддержки (РП). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили респиратором Servo-I фирмы Maquet (Швеция) – дыхательный объем не более 6 мл/кг, РЕЕР – 4–6 см вод., режим PRVS. Неинвазивную вентиляцию легких (назальный СРАР) осуществляли респиратором Infant Flow фирмы Care fusion (США). Антенатальную профилактику глюкокортикостероидами проводили всем новорожденным группы сравнения. Всем пациентам группы сравнения, которым потребовалась РП, осуществляли эндотрахеальное введение экзогенного сурфактанта “Curosurf” (фирма Chiese, Италия).

Пациентам эхокардиографически определяли среднее давление в правом желудочке (СДПЖ), фракцию выброса левого желудочка, диаметр открытого артериального протока (ОАП). Оценивали парциальное давление кислорода в капиллярной крови (pO_2), темп диуреза, концентрацию С-реактивного белка и содержание лейкоцитов в крови. Осуществляли оценку ГВ по шкале Баллард [2].

Статистическую обработку полученных результатов проводили в операционной системе Windows 7 на статистической программе BioStat. Качественные

и пороговые различия анализировали по критерию χ^2 Пирсона. Значимость количественных различий между двумя группами больных оценивали по критерию Манна – Уитни. Для идентификации факторов риска вычисляли отношение шансов (ОШ).

Результаты

Дыхательная недостаточность, потребовавшая РП у новорожденных с ГВ 34–36 нед., отмечалась у 51 (14,1%) ребенка, умерло 4 (1,1%). У новорожденных с ГВ 37 нед. РП проводили 36 (12,9%) новорожденным, умерло 3 (1,1%). Сравнительный анализ частоты встречаемости эпизодов тяжелой дыхательной недостаточности в сравниваемых группах детей по критерию χ^2 Пирсона показал отсутствие статистически значимой разницы распределения данного признака ($\chi^2 = 2,96; p = 0,6$). В то же время у детей группы сравнения отмечалось более длительное стационарное лечение ($14,63 \pm 1,40$ сут против $6,27 \pm 1,10$ сут, $p = 0,01$) при сопоставимых сроках пребывания в отделении интенсивной терапии ($3,45 \pm 0,20$ сут против $3,59 \pm 0,10$ сут, $p = 0,33$). Реже отмечались роды через естественные пути (кесарево сечение – 341/361, 95,0% против 175/279, 60,5% – $\chi^2 = 6,01, p = 0,01$).

Особенности клинического течения раннего неонатального периода среди детей, имевших эпизоды тяжелой дыхательной недостаточности, потребовавшей искусственной РП, представлены в табл. 1.

При анализе этих данных отмечено, что в группе сравнения реже использовались методы неинвазивной ИВЛ ($\chi^2 = 4,23, p = 0,05$). При этом новорожденным, родившимся в 37 нед. гестации, требовалось статистически значимо более высокое содержание кислорода во вдыхаемой смеси газов на 1-е сут жизни. К 5-м сут жизни потребность в кислороде значительно снижалась. Темп диуреза в основной группе на 5-е сут жизни был статистически значимо более высоким, чем в группе сравнения. О повышении давления в системе легочной артерии у новорожденных основной группы свидетельствовали значительно более высокие значения СДПЖ в 1-е сут жизни. Важной особенностью клинического течения дыхательной недостаточности у новорожденных с ГВ 37 нед. является более высокая частота развития легочного кровотечения (5 детей, $\chi^2 = 9,608, p = 0,02$), которая, вероятно, ассоциирована с развитием критической легочной гипертензии.

В то же время, на наш взгляд, наиболее значим для больных основной группы тот факт, что почти все дети с респираторной дисфункцией родились путем кесарева сечения. Данное обстоятельство ранее было отмечено Н. А. Маслянюк и И. И. Евсюковой, выявивших, что респираторные проблемы, характерные для новорожденных с ГВ 37 нед., реализуются только у пациентов, извлеченных путем кесарева сечения [3].

Причем обследованные дети основной группы, требовавшие проведения РП, имели симптоматику

Таблица 1. Характеристика раннего неонатального периода у пациентов с искусственной респираторной поддержкой в сравниваемых группах детей

Table 1. Description early neonatal period in the patients with artificial respiratory support in the compared groups of children

Показатели	Основная группа, n = 36	Группа сравнения, n = 51	p
Кесарево сечение, n (%)	32 (89,0%)	51 (100%)	1,0
Неинвазивная ИВЛ, n (%)	25 (69%)	30 (58,8%)	0,1
Традиционная ИВЛ, n (%)	11 (31%)	21 (41,2%)	0,05
Длительность ИВЛ, сут	7,25 ± 0,30	7,20 ± 0,6	0,94
FiO ₂ 1-е сут, %	45,1 ± 2,1	38,2 ± 3,3	0,05
FiO ₂ 5-е сут, %	24,3 ± 2,4	36,1 ± 0,9	0,05
pO ₂ 1-е сут, мм рт. ст.	64,1 ± 3,3	67,2 ± 5,1	0,01
pO ₂ 5-е сут, мм рт. ст.	45,0 ± 1,1	47,9 ± 2,3	0,1
Диурез 1-е сут, мл/ч	2,34 ± 0,30	2,88 ± 0,50	0,1
Диурез 5-е сут, мл/ч	4,75 ± 0,70	3,80 ± 0,5	0,05
Сутки в ОИТ	7,9 ± 0,3	7,3 ± 0,5	0,1
Сроки лечения, сут	12,4 ± 1,0	13,6 ± 0,8	0,1
ФВ 1-е сут, %	68,0 ± 1,4	68,2 ± 0,9	0,98
ФВ 5-е сут, %	67,4 ± 0,8	69,1 ± 0,7	0,6
Диаметр ОАП 1-е сут, мм	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,8
Диаметр ОАП 5-е сут, мм	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0
СДПЖ 1-е сут, мм рт. ст.	37,2 ± 0,9	21,3 ± 0,6	0,001
СДПЖ 5-е сут, мм рт. ст.	25,1 ± 2,1	22,9 ± 0,7	0,06
С-реактивный белок, мг/л	5,56 ± 0,30	3,6 ± 0,4	0,05
Лейкоциты крови, 109/л	19,6 ± 0,2	19,8 ± 0,3	0,96

ЗВУР. Оценка по шкале Баллард в 1-е сут жизни составила $29,6 \pm 0,7$ балла, что могло соответствовать ГВ 35–36 нед. Данный факт позволяет полагать, что дыхательная недостаточность в обеих группах детей была связана с респираторным дистресс-синдромом сурфактантной природы.

В целях выяснения причин ЗВУР у исследуемых детей основной группы оценили клиническую и информационную значимость некоторых факторов течения беременности, способных спровоцировать ЗВУР у сравниваемых групп новорожденных (табл. 2).

При анализе течения беременности новорожденных основной группы в зависимости от наличия тяжелой дыхательной недостаточности, потребовавшей РП, выявлено, что у этих пациентов стати-

стически значимо чаще отмечалось наличие рубца на матке, гестационного сахарного диабета и многоводия. Однако при вычислении показателя отношения шансов установлено, что реальным фактором риска возникновения тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с ГВ 37 нед. являлось только наличие рубца на матке.

Кроме того, у исследованных детей в среднем имелось сочетание $1,98 \pm 0,21$ фактора неблагоприятного течения беременности, у новорожденных, подвергшихся РП, – $2,27 \pm 0,17$, у детей со спонтанным дыханием – $1,73 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

Известно, что с целью снижения перинатальной смертности и младенческой заболеваемости во всех странах мира, в том числе и в России, на протяжении

Таблица 2. Пренатальные факторы риска ЗВУР у новорожденных основной группы

Table 2. Prenatal risk factors of intrauterine growth retardation in newborns from the main group

Факторы	РП, n = 36	Без РП, n = 279	χ^2	p	ОШ
Хроническая фетоплацентарная недостаточность, n/%	27/75,0%	37/58,8%	1,06	0,31	–
Рубец на матке, n/%	19/52,8%	31/11,1%	55,6	0,001	1,99
Сахарный диабет, n/%	4/11,1%	13/4,7%	7,03	0,025	1,0
Сердечно-сосудистые заболевания, n/%	8/22,2%	48/17,2%	0,31	0,58	–
Многоводие, n/%	12/33,3%	40/14,3%	5,87	0,05	1,0
Заболевания мочеполовой сферы, n/%	10/27,7%	97/34,8%	0,65	0,41	–
Выкидыш в анамнезе, n/%	11/30,7%	88/31,5%	0,03	1,0	–
Роды естественные, n/%	4/11,1%	79/28,3%	2,8	0,094	–
Кесарево сечение, n/%	32/88,9%	200/71,7%	0,7	1,0	–

последних трех десятилетий отмечена устойчивая тенденция к увеличению частоты кесарева сечения. При этом увеличение частоты абдоминального родоразрешения создает новую проблему – ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке [1].

По мнению ряда авторов, течение беременности женщины с несостоятельным рубцом на матке после операции кесарева сечения статистически значимо чаще осложнялось анемией беременных, гестозом, хронической плацентарной недостаточностью [1, 2, 8].

В то же время на популяционном уровне влияние частоты выполнения кесарева сечения на течение последующей беременности для новорожденного остается неизвестным. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся оценки последствий кесарева сечения для социального благополучия женщины и новорожденного.

Выводы

1. У новорожденных с ГВ 37 нед., родившихся путем кесарева сечения, частота развития тяжелой дыхательной недостаточности сопоставима с таковой у детей с поздней недоношенностью, но характеризуется статистически значимо более редкой необходимостью в проведении традиционной ИВЛ.

2. Тяжелая дыхательная недостаточность у данных новорожденных ассоциирована со ЗВУР.

3. Основным фактором риска ЗВУР при запланированном родоразрешении путем кесарева сечения на 37-й нед. беременности является наличие рубца на матке.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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. Акушерство: Национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского и др. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
2. Баринов С. В., Биндюк А. В., Ралко В. В. и др. К вопросу о родоразрешении беременных с рубцом на матке // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 29–33.
3. Маслянюк Н. А., Евсюкова И. И. Плановое кесарево сечение и риск дыхательных расстройств у доношенных новорожденных детей // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 4. – С. 49–56.
4. Неонатология. Национальное руководство / под ред. акад. РАН Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
5. Руководство по перинатологии / под ред. Иванова Д. О. – СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – 1216 с.
6. Huff K., Rose R. S., Engle W. A. Late Preterm Infants Morbidities, Mortality, and Management Recommendations // *Pediatr. Clin. N. Amer.* – 2019. – Vol. 66. – P. 387–402.
7. Glover A. V., Battarbee A. N., Gyamfi-Bannerman C. et al. Adverse outcomes of late preterm infants according to route of delivery // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 1. – P. 354.
8. Poulain P. Obstetrical management of women with previous caesarean section // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 48–57.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» МЗ РБ,
450106, г. Уфа, ул. Авроры, д. 16.

Миронов Петр Иванович

доктор медицинских наук.

E-mail: mironovpi@mail.ru

Ильина Эльвира Зекреевна

врач отделения неонатальной реанимации.

E-mail: elviraZiganurova@mail.ru

REFERENCES

1. *Akusherstvo. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Obstetrics. National guidelines]. E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinskiy et al, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, 1200 p.
2. Barinov S.V., Bindyuk A.V., Ralko V.V. et al. About the delivery of the pregnant with a uterine scar. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2015, vol. 15, no. 4, pp. 29–33. (In Russ.)
3. Maslyanyuk N.A., Evsyukova I.I. A planned cesarean section and risk of respiratory disorders in mature newborns. *Journal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney*, 2015, no. 4, pp. 49–56. (In Russ.)
4. *Neonatologiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Neonatology. National Guidelines]. N.N. Volodin, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 749 p.
5. *Rukovodstvo po perinatologii*. [Perinatal medicine guidelines]. D.O. Ivanov, eds., St. Petersburg, Inform-Navigator Publ., 2015, 1216 p.
6. Huff K., Rose R.S., Engle W.A. Late Preterm Infants Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. *Pediatr. Clin. N. Amer.*, 2019, vol. 66, pp. 387–402.
7. Glover A. V., Battarbee A. N., Gyamfi-Bannerman C. et al. Adverse outcomes of late preterm infants according to route of delivery. *Am. J. Obstetr. Gynecol.*, 2018, vol. 218, no. 1, pp. 354,
8. Poulain P. Obstetrical management of women with previous caesarean section. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2010, vol. 38, no. 1, pp. 48–57.

FOR CORRESPONDENCE:

Republic Clinical Perinatal Center,
16, Aurora St.,
Ufa, 450106

Petr I. Mironov

Doctor of Medical Sciences.

Email: mironovpi@mail.ru

Elvira Z. Il'ina

Doctor from Neonatal Intensive Care Department.

Email: elviraZiganurova@mail.ru

Саубанова Татьяна Владимировна

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.

E-mail: saubanovatatyana@mail.ru

Грешиллов Арсентий Арсентьевич

кандидат медицинских наук,

заведующий отделением неонатальной реанимации.

E-mail: arsentiy.greshilov@yandex.ru

Tatiana V. Saubanova

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician.

Email: saubanovatatyana@mail.ru

Arsentiy A. Greshilov

Candidate of Medical Sciences,

Head of Neonatal Intensive Care Department.

Email: arsentiy.greshilov@yandex.ru



АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Н. В. МАМОВИЧ, С. В. КИНЖАЛОВА, Р. А. МАКАРОВ, Р. Т. ШАКИРОВ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций с 2009 по 2019 г., найденных в базе данных MEDLINE, PubMed, Embase, Web of Science, по теме «Многоплодная беременность, осложнения, исходы, анестезиологическое обеспечение кесарева сечения». Представлены данные о распространенности, осложнениях и исходах при многоплодной беременности. Определены оптимальные сроки и способы родоразрешения при многоплодии, их влияние на перинатальные исходы. Рассмотрены различные методы анестезии и их влияние на мать и внутриутробное состояние плода и новорожденного при операции кесарева сечения. В настоящее время основными способами обезболивания при кесаревом сечении являются регионарные методы. Среди методов нейроаксиальной анестезии предпочтение отдается спинальной анестезии. Учитывая ограниченность данных о влиянии регионарных методов анестезии на мать и плод/плоды при многоплодной беременности, необходимо проводить дополнительные исследования в данной области.

Ключевые слова: многоплодная беременность, кесарево сечение, анестезия

Для цитирования: Мамович Н. В., Кинжалова С. В., Макаров Р. А., Шакиров Р. Т. Анестезиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения женщин с многоплодной беременностью // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 24-30. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-24-30

ANESTHETIC MANAGEMENT OF ABDOMINAL DELIVERY IN FEMALES WITH MULTIPLE PREGNANCY

N. V. MAMOVICH, S. V. KINZHALOVA, R. A. MAKAROV, R. T. SHAKIROV

Ural Research Institute of Maternal and Child Welfare, Yekaterinburg, Russian Federation

The article analyzes domestic and foreign publications from 2009 to 2019, found in the MEDLINE, PubMed, Embase, Web of Science database on the topic: multiple pregnancy, complications, outcomes, and anesthesia for cesarean section. The data on the prevalence, complications and outcomes of multiple pregnancies are presented. Optimal timing and methods of delivery for multiple pregnancy, their influence on perinatal outcomes have been determined. The review examines different methods of anesthesia and their influence on the mother, the intrauterine condition of the fetus and newborn undergoing a cesarean section. Currently, the main methods of anesthesia for cesarean section are regional ones. Among the methods of neuroaxial anesthesia, spinal anesthesia is preferred. Given the limited data on the impact of regional anesthesia methods on the mother and fetus/fetus during multiple pregnancies, additional research is needed.

Key words: multiple pregnancy, caesarean section, anaesthesia

For citations: Mamovich N.V., Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Shakirov R.T. Anesthetic management of abdominal delivery in females with multiple pregnancy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 24-30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-24-30

В последние десятилетия отмечается значительный рост частоты многоплодной беременности во всем мире. Так, с 1980 по 2009 г. в США число многоплодных родов практически удвоилось (с 18,9 до 33,2 на 1 000 родов). В Европе частота многоплодной беременности колеблется от 0,7 до 1,5%, также увеличилась она и в России – с 2000 по 2012 г. на 48,6% – с 0,7 до 1,1% [25].

Многоплодная беременность относится к группе беременностей высокого риска, она связана со значительным повышением материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [27, 32–34]. В ходе перекрестного исследования Всемирной организации здравоохранения, включающего 29 стран (WHOMCS, 2010–2011), изучена взаимосвязь беременности двойней с неблагоприятными исходами у матери. Сравнительный анализ 4 756 беременностей двойней и 308 111 одним плодом показал 3-кратное повышение риска развития жизнеугрожающих состояний для матери «near miss» и 4-кратное увеличение материнской смертности по сравнению с одноплодной беременностью [32].

Беременность двойней связана с высокой частотой неблагоприятных перинатальных и неонаталь-

ных исходов, особенно для второго близнеца [16]. Многоплодная беременность в 37,1% случаев завершается: преждевременными родами и мертворождением (3,6% для первого и 5,7% для второго близнеца); ранней неонатальной смертностью (3,5% для первого и 5,2% для второго); поступлением в отделение интенсивной терапии (23,6% для первого и 29,3% для второго ребенка) и любыми неблагоприятными перинатальными исходами (67% для первого близнеца и 72,3% для второго) [33].

Растет количество не только dizиготных, но и монозиготных двоен. После применения вспомогательных репродуктивных технологий монозиготная двойня возникает в 0,6–12,5% случаев, наиболее часто после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и отсроченного переноса эмбриона [7].

По данным Д. А. Тарбаевой и др., при монохориальной двойне, в сравнении с дихориальной, повышается риск плацентарных нарушений в 2,9 раза, задержки роста плода – в 2,4 раза, гестационного сахарного диабета – в 4,2 раза, преждевременных родов – в 2,3 раза, оперативных родов – в 3,5 раза, диссоциированного развития плодов – в 3,2 раза,

недоношенности детей – в 4,6 раза, малой массы плодов при рождении – в 2 раза [8].

G. J. Hofmeyr et al. по результатам большого многоцентрового исследования не обнаружили четких доказательств пользы от запланированного кесарева сечения при доношенной беременности двойней в сравнении с родами через естественные родовые пути, вне зависимости от типа хориальности [18]. Данные проспективного популяционного исследования D. Korb et al. также показали отсутствие значимой взаимосвязи между способом родоразрешения (плановое кесарево сечение или вагинальные роды) и тяжелой материнской заболеваемостью в возрастной группе до 35 лет [23]. По мнению E. Ylilehto et al., материнские исходы оказались более благоприятными при запланированных вагинальных родах. Причем, несмотря на более низкие оценки по шкале Апгар и низкий уровень показателей пуповинной крови при родоразрешении через естественные родовые пути, особенно у второго близнеца, заболеваемость новорожденных встречалась редко и не отличалась от таковой после планового оперативного родоразрешения [42].

Уровень ante- и интранатальных осложнений со стороны матери при многоплодной беременности в несколько раз превышает таковой у пациенток с одноплодной беременностью [8, 33].

Исследования T. Ghi et al., результаты которых опубликованы в 2018 г., показали, что при неосложненной дуплодной беременности функция сердца матери претерпевает значительные изменения в течение беременности, причем в меньшей степени при монохориальной беременности по сравнению с дихориальным типом плацентации. В последнем случае значительное увеличение материнской частоты сердечных сокращений и снижение общего сосудистого сопротивления наблюдаются в первом и втором триместрах. Кроме того, систолическая и диастолическая функции сердца меняются на протяжении всей беременности [17].

Наибольшее количество дискуссий вызывает выбор наиболее благоприятного срока родоразрешения при многоплодии. Гестационный возраст при родоразрешении является наиболее важным фактором, влияющим на неонатальный исход и перинатальную смертность как при одноплодной, так и при дуплодной беременности [25]. По данным исследования H. Lee et al., включающего 697 беременных двойней (171 монохориальная и 526 дихориальных), наиболее благоприятным сроком родоразрешения является срок 36 нед. и более для монохориальных близнецов и 37 нед. и более для дихориальных [25].

Таким образом, широкая распространенность беременности двойней в значительной степени связана с тяжелой материнской заболеваемостью, преждевременным родоразрешением и с худшими перинатальными исходами, особенно для второго близнеца. Это диктует необходимость родоразрешения путем кесарева сечения. Расширение показа-

ний к абдоминальному родоразрешению преследует цель существенно улучшить исходы родов для матери и плода/плодов, особенно при монохориальном типе плацентации. В этих условиях проблема безопасного анестезиологического пособия в акушерской практике чрезвычайно важна, поскольку от ее решения в значительной мере зависит возможность снижения осложнений у матери, плода/плодов и новорожденного/новорожденных.

Частота кесарева сечения за последние годы имеет тенденцию к увеличению во всем мире, достигнув в Европе 16,6%, в США – 22,3%, в России – 12% (2016 г.). Расширение показаний к абдоминальному родоразрешению преследует цель существенно улучшить исходы родов для матери и плода [3]. Частота кесарева сечения у женщин с многоплодной беременностью значительно выше, чем в популяции. По данным МОНИИАГ, частота оперативного родоразрешения составляет 51,8%, при рождении второго плода – 8,7% [5]. Многоплодная беременность, наступившая вследствие экстракорпорального оплодотворения, является основной причиной планового абдоминального родоразрешения [5].

При выборе анестезиологического обеспечения кесарева сечения необходимо учитывать характер акушерской и экстрагенитальной патологии, показания, срок гестации, состояние внутриутробного плода/плодов, степень срочности и объем оперативного вмешательства. В совокупности эти особенности позволяют подобрать наиболее адекватный и безопасный метод анестезиологической защиты организма беременной женщины и плода от операционного стресса. В акушерстве ни один из имеющихся в арсенале анестезиолога-реаниматолога методов анестезии не идеален [1, 19].

В настоящее время основными способами обезболивания при кесаревом сечении являются регионарные методы (эпидуральная, спинальная, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия), значительно реже – общая анестезия с искусственной вентиляцией легких [1, 16, 20]. Каждый вид анестезии имеет свои достоинства и недостатки, к каждому существуют достаточно строгие показания и противопоказания [1, 19]. Хорошо известны негативные стороны общей анестезии при кесаревом сечении: высокая частота сложной и неудачной интубации; высокий риск развития аспирационного синдрома; поверхностный характер анестезии и «сохраненное» сознание; гипертензионная реакция и тахикардия в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи; медикаментозное влияние на плод [1, 19]. Применение общей анестезии связано с большей вероятностью тяжелой материнской заболеваемости и смертности в сравнении с нейроаксиальной анестезией [9, 16].

Нейроаксиальные методы анестезии являются наиболее предпочтительными для большинства операций кесарева сечения. Преимущества их заключаются прежде всего: в снижении риска аспирации и

осложнений, связанных с интубацией; обеспечении надежной ноцицептивной защиты; отсутствии медикаментозного влияния на плод; снижении интраоперационной кровопотери и риска развития тромбоэмболических осложнений [1, 13, 16]. Среди методов нейроаксиальной анестезии предпочтение отдается спинальной анестезии, которая является несомненным лидером при анестезиологическом обеспечении кесарева сечения. По сравнению с общей анестезией спинальная сопровождается возрастанием маточно-плацентарного и почечного кровотока, снижается уровень катехоламинов в кровеносном русле беременной, гипотензивный эффект симпатической блокады способствует уменьшению кровопотери [1, 2, 13, 19, 30].

Несмотря на бесспорные преимущества данного метода анестезии в акушерстве, одним из главных осложнений спинальной анестезии до сих пор остается интраоперационная артериальная гипотония, которая может представлять серьезную опасность как для матери, так и для плода [16, 21, 22, 29]. По данным разных авторов, частота развития гипотонии может достигать 80–90% без принятия мер профилактики [10, 24, 29, 31]. Артериальная дилатация и снижение системного сосудистого сопротивления являются основными факторами, влияющими на артериальную гипотензию на фоне симпатической блокады [14]. Артериальная гипотония, приводящая к снижению маточно-плацентарного кровотока, также опасна для плода и новорожденного, в крови пупочной артерии могут отмечаться дефицит оснований и ацидоз, что свидетельствует о развитии гипоксии плода [11]. Особенно чувствительными к изменениям маточно-плацентарной перфузии могут быть плоды при беременности двойней, особенно при монохориальном типе плацентации, наличии задержки внутриутробного развития плода и синдрома фето-фетальной трансфузии [35]. Однако публикаций о влиянии артериальной гипотензии на маточно-плацентарный кровоток и состояние внутриутробных плодов при многоплодной беременности в доступных источниках научной информации нам не встретилось.

На протяжении последних 20 лет сохраняется повышенный интерес к проблеме артериальной гипотензии и способам ее коррекции [21, 26, 39, 40]. Введение вазопрессоров, таких как эфедрин, фенилэфрин и норэпинефрин, является основой для профилактики и лечения спинально-индуцированной гипотонии [10, 11, 13, 21, 39, 40].

Метаанализ, опубликованный Xu C. et al. в 2018 г., содержащий сравнительные исследования использования фенилэфрина и эфедрина для предотвращения и/или лечения гипотонии при плановом (2 439 пациенток), экстренном (400 пациенток) кесаревом сечении, а также при родоразрешении 192 пациенток с преэклампсией в условиях спинальной анестезии, убедительно показал отсутствие различий по частоте развития гипотензии во всех исследованных группах [40]. Использование

фенилэфрина сопровождалось более высокой частотой брадикардии у матери, меньшей частотой тахикардии, тошноты и рвоты во всех трех группах пациенток, а также более низкой частотой ацидоза у плода, более высокими значениями pH пупочной артерии и вены и меньшим избытком оснований при плановых операциях [26, 40].

В исследованиях последних лет рассматривается применение норэпинефрина во время спинальной анестезии для кесарева сечения как хорошая альтернатива фенилэфрину [11, 28, 37]. Использование инфузии норэпинефрина сопровождается минимальным депрессивным воздействием на гемодинамику и связано с большей частотой сердечных сокращений и сердечного выброса по сравнению с фенилэфрином [11, 28, 37].

К эффективным мероприятиям, предупреждающим артериальную гипотензию в условиях нейроаксиальных методов обезболивания, относятся: использование инфузии (постинфузии) коллоидных и кристаллоидных растворов; использование вазопрессорных препаратов; профилактика синдрома аортокавальной компрессии, эластическая компрессия нижних конечностей и уменьшение дозы местного анестетика [21, 26, 38, 40].

Авторы систематического обзора C. Chooi et al. провели оценку эффективности различных методов профилактики материнской гипотензии в условиях спинальной анестезии при кесаревом сечении на основании анализа данных 126 сравнительных исследований, включающих 9 565 пациенток [12]. Авторы пришли к выводу, что использование различных типов внутривенных жидкостей (коллоиды, кристаллоиды), разных вазопрессорных препаратов и нефармакологических методов профилактики (компрессия нижних конечностей) по отдельности снижает частоту возникновения гипотонии, но полностью не устраняет необходимость ее коррекции [12].

Длительная артериальная гипотензия матери при неадекватной, несвоевременной коррекции может привести к снижению сердечного выброса, редукции маточно-плацентарного кровотока, к уменьшению доставки O_2 к плоду и к неблагоприятным проявлениям со стороны плода – брадикардии и ацидозу [11, 13].

Сочетание всех методов профилактики артериальной гипотензии в условиях спинальной анестезии обеспечивает стабильность основных параметров гемодинамики [АД_{ср}, МОК, индекса доставки кислорода (ИДК), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС)] и возрастание ударного объема (УО) с сохранением адекватной маточно-плацентарной перфузии при родоразрешении беременных с одноплодной беременностью [4].

По данным исследования, проведенного израильскими авторами S. Orbach-Zinger et al., сравнительный анализ основных параметров гемодинамики матери во время операции кесарева сечения в условиях спинальной анестезии не выявил существен-

ных различий при родоразрешении одноплодной и двухплодной беременности [30]. Однако в послеоперационном периоде у женщин с двухплодной беременностью были более высокое среднее артериальное давление, более низкий сердечный выброс и более высокое общее периферическое сопротивление по сравнению с женщинами с одноплодной беременностью [30].

При анализе основных параметров центральной гемодинамики беременных с двойней в третьем триместре выявлено значительное снижение УО, сердечного индекса, ИДК и повышение ОПСС по сравнению с одноплодной беременностью [6]. Причиной этого является более выраженный синдром аортокавальной компрессии вследствие большего сдавления нижней полой вены беременной маткой при двухплодной беременности [41]. Чтобы уменьшить выраженность аортокавальной компрессии, необходимо использовать боковое смещение матки влево, обеспечить оптимальный угол наклона влево 15–30° [15].

При родоразрешении путем кесарева сечения метод анестезиологической защиты оказывает влияние на адаптацию новорожденного ребенка [4, 19, 32]. Доказано, что в условиях общей анестезии процессы постнатальной адаптации протекают с большим напряжением [4, 20].

Данные сравнительного исследования P. Szymanowski et al. (2019 г.) показателей оксигенации пуповинной крови при родоразрешении путем кесарева сечения одноплодной неосложненной беременности в условиях общей и спинальной анестезии показали более чем в 2 раза высокие показатели насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2), содержания оксигемоглобина (O_2Hb) и общей концентрации кислорода (ctO_2) при кесаревом сечении под общей анестезией [36].

Спинальная анестезия имеет некоторые преимущества перед эпидуральной: более простая техника исполнения; быстрое и надежное развитие блока; высокое качество анестезии; высокая степень релаксации мышц в заблокированных сегментах; снижение риска токсического воздействия на мать и плод [1, 13, 19, 43]. Спинальная анестезия в сравнении с эпидуральной имеет более короткое время индукции, но более частые эпизоды гипотензии с необходимостью введения большего количества вазопрессоров. Также необходимость введения мидазолама ниже в группе спинальной анестезии. Что касается оценки новорожденных по Апгар на 1-й и 5-й мин

жизни и вторичных перинатальных исходов, результаты были аналогичны [19, 43]. При спинальной и эпидуральной анестезии в отличие от общей имеет место более высокая оценка в отношении баллов по шкале Апгар. Также эпидуральная анестезия меньше всего влияет на рН крови пупочной вены [20].

Эпидуральная анестезия в условиях высокой оперативной активности уступает место спинальной анестезии из-за медленного начала действия и, как следствие, более длительного пребывания пациента в операционной, а также высокого процента развития одностороннего или мозаичного блока [43].

В метаанализе, опубликованном M. Klimek et al. в 2018 г., включающем 15 исследований (1 015 женщин), не выявлено существенных различий между комбинированной спинально-эпидуральной и спинальной анестезией по максимальному уровню сенсорного блока, использованию вазопрессоров и по развитию вторичных проявлений гипотензии – тошноты и рвоты [22].

Несмотря на некоторые негативные эффекты симпатической блокады, спинальная анестезия в настоящее время является предпочтительной техникой как при плановых, так и при большинстве экстренных кесаревых сечений при неосложненной одноплодной беременности, однако существует еще много нерешенных вопросов, касающихся анестезиологического обеспечения при осложненном течении беременности, в том числе и беременных с многоплодием.

Заключение

Широкая распространенность многоплодной беременности, высокий риск осложнений у матери и плода/плодов, особенно при монохориальном типе плацентации, выраженность гемодинамических реакций во время родоразрешения и их влияние на маточно-плацентарную перфузию требуют серьезного научно обоснованного подхода к выбору анестезиологической защиты при абдоминальном родоразрешении. Несмотря на это, в доступной литературе имеется ограниченное количество исследований о влиянии различных методов анестезиологической защиты на состояние внутриутробного плода/плодов и новорожденного/новорожденных при родоразрешении пациенток с двойней, что диктует необходимость проведения исследований в этом направлении.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание третье, дополненное и переработанное / под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2018. – 824 с.
2. Батюк А. М., Плотноков Г. П., Пугачев С. В. Центральная гемодинамика и парасимпатический тонус при кесаревом сечении в условиях спинальной анестезии // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 27–30.
3. Исаева К. А., Суворова О. В. Современные методы анестезии при кесаревом сечении // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 835.
4. Кинжалова С. В., Макаров Р. А., Давыдова Н. С. Влияние различных методов анестезии на состояние матери, плода и новорожденного при абдоминальном родоразрешении // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 51–55.
5. Краснопольский В. И., Новикова С. В., Цивцивадзе Е. Б. и др. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 32–40.
6. Макаров Р. А., Кинжалова С. В., Мамович Н. В. и др. Адаптация центральной гемодинамики матерей при одноплодной и многоплодной беременности в третьем триместре // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 74–77.
7. Овсянников Ф. А., Романовский А. Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 36–42.
8. Тарбаева Д. А., Белокриницкая Т. Е., Бусел Ю. В. и др. Акушерские и перинатальные риски монохориальной беременности // Acta biomedica scientifica. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 41–46.
9. Abe H., Sumitani M., Uchida K. et al. Association between mode of anaesthesia and severe maternal morbidity during admission for scheduled Caesarean delivery: a nationwide population-based study in Japan, 2010–2013 // Br. J. Anaest. – 2018. – Vol. 120, № 4. – P. 779–789.
10. Atashkhoie S., Pourfathi H., Naghipour B. et al. The effect of prophylactic infusion of combined ephedrin and phenylephrine on maternal hemodynamic after spinal anesthesia for cesarean section: a randomized clinical trial // Iran. J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 70–74.
11. Chen D., Qi X., Huang X. et al. Efficacy and safety of different norepinephrine regimens for prevention of spinal hypotension in cesarean section: a randomized trial // Biomed Res. Int. – 2018. – P. 2708175.
12. Chooi C., Cox J. J., Lumb R. S. et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – P. 8:CD002251.
13. Committee on practice bulletins – obstetrics. Practice bulletin No. 177: Obstetric analgesia and anesthesia // Obstetrics and gynecology. – 2017. – Vol. 129, № 4. – P. 73–89.
14. Erango M., Frigessi A., Rosseland L. A. A three minutes supine position test reveals higher risk of spinal anesthesia induced hypotension during cesarean delivery. An observational study. Version 1 // F1000Res. – 2018. – Vol. 7. – P. 1028.
15. Fujita N., Higuchi H., Sakuma S. et al. Effect of right-lateral versus left-lateral tilt position on compression of the inferior vena cava in pregnant women determined by magnetic resonance imaging // Anesth Analg. – 2019. doi: 10.1213/ANE.0000000000004166.
16. Ghaffari S., Dehghanpisheh L., Tavakkoli F. et al. The effect of spinal versus general anesthesia on quality of life in women undergoing cesarean delivery on maternal request // Cureus. – 2018. – Vol. 10, № 12. – P. c3715.
17. Ghi T., Dall'Asta A., Franchi L. et al. The effect of chorionicity on maternal cardiac adaptation to uncomplicated twin pregnancy: A prospective longitudinal study // Fetal Diagn. Ther. – 2018. – P. 1–9.
18. Hofmeyr G. J., Barrett J. F., Crowther C. A. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – № 12: CD006553.
19. Khan Z., Eftekhari N., Barrak R. General versus spinal anesthesia during caesarean section: a narrative review // Arch. Anesth. Crit. Care. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 18–21.
20. Kim W. H., Hur M., Park S. K. et al. Comparison between general, spinal, epidural, and combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: a network meta-analysis // Int. J. Obstet. Anesth. – 2019. – Vol. 37. – P. 5–15.
21. Kinsella S. M., Carvalho B., Dyer R. A. et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia // Obstet. Anesth. Digest. – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 171–172.
1. *Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocol.] 3rd edition, added and revised. A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, 824 p.
2. Batyuk A.M., Plotnikov G.P., Pugachev S.V. Central hemodynamics and parasympathetic tonicity in cesarean section with spinal anesthesia. *Meditsina v Kuzbasse*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 27–30. (In Russ.)
3. Isaeva K.A., Suvorina O.V. Current anesthetic methods in cesarean section. *Bulleten Meditsinskikh Internet Konferentsiy*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 835. (In Russ.)
4. Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Davydova N.S. Impact of various methods of anesthesia on the state of the mother, fetus and newborn in abdominal delivery. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2013, no. 7, pp. 51–55. (In Russ.)
5. Krasnopolskiy V.I., Novikova S.V., Tsivtsivadze E.B. et al. Management of pregnancy and delivery in multiple pregnancy. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2015, no. 37, pp. 32–40. (In Russ.)
6. Makarov R.A., Kinzhalova S.V., Mamovich N.V. et al. Adaptation of central hemodynamics in mothers with singleton and multiple pregnancy in the third trimester. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2019, no. 2, pp. 74–77. (In Russ.)
7. Ovsyannikov F.A., Romanovskiy A.N. Current approaches to the management of twin-to-twin transfusion syndrome. *Translyatsionnaya Meditsina*, 2017, vol. 4, no. 4, pp. 36–42. (In Russ.)
8. Tarbaeva D.A., Belokrinitskaya T.E., Busel Yu.V. et al. Obstetric and perinatal risks of monochorionic pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*, 2018, vol. 3, no. 3, pp. 41–46. (In Russ.)
9. Abe H., Sumitani M., Uchida K. et al. Association between mode of anaesthesia and severe maternal morbidity during admission for scheduled Caesarean delivery: a nationwide population-based study in Japan, 2010–2013. *Br. J. Anaest.*, 2018, vol. 120, no. 4, pp. 779–789.
10. Atashkhoie S., Pourfathi H., Naghipour B. et al. The effect of prophylactic infusion of combined ephedrin and phenylephrine on maternal hemodynamic after spinal anesthesia for cesarean section: a randomized clinical trial. *Iran. J. Med. Sci.*, 2018, vol. 43, no. 1, pp. 70–74.
11. Chen D., Qi X., Huang X. et al. Efficacy and safety of different norepinephrine regimens for prevention of spinal hypotension in cesarean section: a randomized trial. *Biomed Res. Int.* 2018, pp. 2708175.
12. Chooi C., Cox J.J., Lumb R.S. et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2017, pp. 8:CD002251.
13. Committee on practice bulletins – obstetrics. Practice bulletin No. 177: Obstetric analgesia and anesthesia. *Obstetrics & Gynecology*, 2017, vol. 129, no. 4, pp. 73–89.
14. Erango M., Frigessi A., Rosseland L.A. A three minutes supine position test reveals higher risk of spinal anesthesia induced hypotension during cesarean delivery. An observational study. Version 1. *F1000Res*, 2018, vol. 7, pp. 1028.
15. Fujita N., Higuchi H., Sakuma S. et al. Effect of right-lateral versus left-lateral tilt position on compression of the inferior vena cava in pregnant women determined by magnetic resonance imaging. *Anesth Analg.*, 2019, doi: 10.1213/ANE.0000000000004166.
16. Ghaffari S., Dehghanpisheh L., Tavakkoli F. et al. The effect of spinal versus general anesthesia on quality of life in women undergoing cesarean delivery on maternal request. *Cureus*, 2018, vol. 10, no. 12, pp. c3715.
17. Ghi T., Dall'Asta A., Franchi L. et al. The effect of chorionicity on maternal cardiac adaptation to uncomplicated twin pregnancy: A prospective longitudinal study. *Fetal Diagn Ther.*, 2018, pp. 1–9.
18. Hofmeyr G.J., Barrett J.F., Crowther C.A. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015, no. 12, CD006553.
19. Khan Z., Eftekhari N., Barrak R. General versus spinal anesthesia during caesarean section: a narrative review. *Arch. Anesth. Crit. Care*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 18–21.
20. Kim W.H., Hur M., Park S.K. et al. Comparison between general, spinal, epidural, and combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: a network meta-analysis. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 2019, vol. 37, pp. 5–15.
21. Kinsella S.M., Carvalho B., Dyer R.A. et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Obstet. Anesth. Digest*, 2018, vol. 38, no. 4, pp. 171–172.

22. Klimek M., Rossaint R., van de Velde M. et al. Combined spinal-epidural vs spinal anaesthesia for caesarean section: meta-analysis and trial-sequential analysis // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73, № 7. – P. 875–888.
23. Korb D., Deneux-Tharaux C., Seco A. et al. Risk of severe acute maternal morbidity according to planned mode of delivery in twin pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132, № 3. – P. 647–655.
24. Lato K., Bekes I., Widschwendter P. Hypotension due to spinal anesthesia influences fetal circulation in primary caesarean sections // *Arch. Gynecol. Obstetrics*. – 2018. – Vol. 297, № 3. – P. 667–674.
25. Lee H., Kim S. H., Chang K. H. et al. Gestational age at delivery and neonatal outcome in uncomplicated twin pregnancies: what is the optimal gestational age for delivery according to chorionicity? // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 9–16.
26. Lee J. E., George R. B., Habib A. S. Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 57–68.
27. Miegheem T. V., Shub A. Management of monoamniotic twins: the question is not "where?", but "how?" // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 53, № 2. – P. 151–152.
28. Onwochei D. N., Ngan Kee W. D., Fung L. et al. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: A sequential allocation dose-finding study // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 1. – P. 212–218.
29. Orbach-Zinger S., Bizman I., Firman S. Perioperative noninvasive cardiac output monitoring in parturients undergoing cesarean delivery with spinal anesthesia and prophylactic phenylephrine drip: a prospective observational cohort study // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – P. 1–7.
30. Orbach-Zinger S., Razinsky E., Bizman I. et al. Perioperative noninvasive cardiac output monitoring in parturients with singleton and twin pregnancies undergoing cesarean section under spinal anesthesia with prophylactic phenylephrine drip: a prospective observational cohort study // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – P. 1–6.
31. Ryu C., Choi G. J., Park Y. H. et al. Vasopressors for the management of maternal hypotension during cesarean section under spinal anesthesia // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 1. – P. e13947.
32. Santana D. S., Cecatti J. G., Surita F. G. et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes: the world health organization multicountry survey on maternal and newborn health // *Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 127, № 4. – P. 631–641.
33. Santana D. S., Silveira C., Costa M. L. et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 449.
34. Savasan Z. A., Zeb A., Scott L. et al. Twin anemia polycythemia sequence: A complication of monochorionic diamniotic twin gestation // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 129, № 5. – P. S168.
35. Sun W., Yin S., Wei Q. et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound evaluation of placental blood flow in normal monochorionic diamniotic twin pregnancies // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18. – P. 443.
36. Szymanowski P., Szeplieniec W. K., Zarawski M. et al. The impact of birth anesthesia on the parameters of oxygenation and acid-base balance in umbilical cord blood // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – P. 1–11.
37. Vallejo M. C. An open-label randomized controlled clinical trial for comparison of continuous phenylephrine versus norepinephrine infusion in prevention of spinal hypotension during cesarean delivery // *Internat. J. Obstetric Anesthesia*. – 2017. – Vol. 29. – P. 18–25.
38. Van de Velde M. Low-dose spinal anesthesia for cesarean section to prevent spinal-induced hypotension // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2019. doi: 10.1097/ACO.0000000000000712.
39. Wang X., Mao M., Liu S. et al. Comparative study of bolus norepinephrine, phenylephrine, and ephedrine for the treatment of maternal hypotension in parturients with preeclampsia during cesarean delivery under spinal anesthesia // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1093–1101.
40. Xu C., Liu S., Huang Y. et al. Phenylephrine vs ephedrine in cesarean delivery under spinal anesthesia: A systematic literature review and meta-analysis // *Int. J. Surg.* – 2018. – Vol. 60. – P. 48–59.
41. Xu Z., Song Y., Zhou Y. et al. Original article cardiac hemodynamic changes during spinal anesthesia for C-section in parturients with twin pregnancy // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 2389–2397.
42. Ylilehto E., Palomäki O., Huhtala H. et al. Term twin birth – impact of mode of delivery on outcome // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96, № 5. – P. 589–596.
22. Klimek M., Rossaint R., van de Velde M. et al. Combined spinal-epidural vs spinal anaesthesia for caesarean section: meta-analysis and trial-sequential analysis. *Anaesthesia*, 2018, vol. 73, no. 7, pp. 875–888.
23. Korb D., Deneux-Tharaux C., Seco A. et al. Risk of severe acute maternal morbidity according to planned mode of delivery in twin pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 2018, vol. 132, no. 3, pp. 647–655.
24. Lato K., Bekes I., Widschwendter P. Hypotension due to spinal anesthesia influences fetal circulation in primary caesarean sections. *Arch. Gynecol. Obstetrics*, 2018, vol. 297, no. 3, pp. 667–674.
25. Lee H., Kim S.H., Chang K.H. et al. Gestational age at delivery and neonatal outcome in uncomplicated twin pregnancies: what is the optimal gestational age for delivery according to chorionicity? *Obstet. Gynecol. Sci.*, 2016, vol. 59, no. 1, pp. 9–16.
26. Lee J.E., George R.B., Habib A.S. Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 57–68.
27. Miegheem T.V., Shub A. Management of monoamniotic twins: the question is not 'where?', but 'how?' *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2019, vol. 53, no. 2, pp. 151–152.
28. Onwochei D.N., Ngan Kee W.D., Fung L. et al. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: A sequential allocation dose-finding study. *Anesth. Analg.*, 2017, vol. 125, no. 1, pp. 212–218.
29. Orbach-Zinger S., Bizman I., Firman S. Perioperative noninvasive cardiac output monitoring in parturients undergoing cesarean delivery with spinal anesthesia and prophylactic phenylephrine drip: a prospective observational cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2018, pp. 1–7.
30. Orbach-Zinger S., Razinsky E., Bizman I. et al. Perioperative noninvasive cardiac output monitoring in parturients with singleton and twin pregnancies undergoing cesarean section under spinal anesthesia with prophylactic phenylephrine drip: a prospective observational cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2018, pp. 1–6.
31. Ryu C., Choi G.J., Park Y.H. et al. Vasopressors for the management of maternal hypotension during cesarean section under spinal anesthesia. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. e13947.
32. Santana D.S., Cecatti J.G., Surita F.G. et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes: the world health organization multicountry survey on maternal and newborn health. *Obstet Gynecol.*, 2016, vol. 127, no. 4, pp. 631–641.
33. Santana D.S., Silveira C., Costa M.L. et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 449.
34. Savasan Z. A., Zeb A., Scott L. et al. Twin anemia polycythemia sequence: A complication of monochorionic diamniotic twin gestation. *Obstetrics & Gynecology*, 2017, vol. 129, no. 5, pp. S168.
35. Sun W., Yin S., Wei Q. et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound evaluation of placental blood flow in normal monochorionic diamniotic twin pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, vol. 18, pp. 443.
36. Szymanowski P., Szeplieniec W.K., Zarawski M. et al. The impact of birth anesthesia on the parameters of oxygenation and acid-base balance in umbilical cord blood. *Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2019, pp. 1–11.
37. Vallejo M.C. An open-label randomized controlled clinical trial for comparison of continuous phenylephrine versus norepinephrine infusion in prevention of spinal hypotension during cesarean delivery. *Internat. J. Obstetric Anesthesia*, 2017, vol. 29, pp. 18–25.
38. Van de Velde M. Low-dose spinal anesthesia for cesarean section to prevent spinal-induced hypotension. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2019. doi: 10.1097/ACO.0000000000000712.
39. Wang X., Mao M., Liu S. et al. Comparative study of bolus norepinephrine, phenylephrine, and ephedrine for the treatment of maternal hypotension in parturients with preeclampsia during cesarean delivery under spinal anesthesia. *Med. Sci. Monit.*, 2019, vol. 25, pp. 1093–1101.
40. Xu C., Liu S., Huang Y. et al. Phenylephrine vs ephedrine in cesarean delivery under spinal anesthesia: A systematic literature review and meta-analysis. *Int. J. Surg.*, 2018, vol. 60, pp. 48–59.
41. Xu Z., Song Y., Zhou Y. et al. Original article cardiac hemodynamic changes during spinal anesthesia for C-section in parturients with twin pregnancy. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2018, vol. 11, no. 3, pp. 2389–2397.
42. Ylilehto E., Palomäki O., Huhtala H. et al. Term twin birth – impact of mode of delivery on outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2017, vol. 96, no. 5, pp. 589–596.

43. Yoon H. J., Do S. H., Yun Y. J. Comparing epidural surgical anesthesia and spinal anesthesia following epidural labor analgesia for intrapartum cesarean section: a prospective randomized controlled trial // *Korean J. Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 412–419.
43. Yoon H.J., Do S.H., Yun Y.J. Comparing epidural surgical anesthesia and spinal anesthesia following epidural labor analgesia for intrapartum cesarean section: a prospective randomized controlled trial. *Korean J. Anesthesiol.*, 2017, vol. 70, no. 4, pp. 412–419.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства
и младенчества» МЗ РФ,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.
Тел./факс: 8 (343) 371–87–68,
8 (343) 371–10–57; 8 (343) 371–87–73.
E-mail: omm@niiomm.ru

Мамович Наталья Владимировна

младший научный сотрудник отделения интенсивной
терапии и реанимации.
E-mail: mamoshka_n@mail.ru

Кинжалова Светлана Владимировна

доктор медицинских наук, доцент, руководитель
отделения интенсивной терапии и реанимации.
Тел.: 8 (343) 359–88–78.
E-mail: sveking@mail.ru

Макаров Роман Александрович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения интенсивной терапии и реанимации.
E-mail: r_makarov_ekb@mail.ru

Шакиров Руслан Тимурович

научный сотрудник отделения интенсивной терапии
и реанимации.
E-mail: shakirov.science@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Ural Research Institute of Maternal and Child Welfare,
1, Repina St.,
Yekaterinburg, 620028.
Phone/Fax: +7 (343) 371–87–68,
+7 (343) 371–10–57; +7 (343) 371–87–73.
Email: omm@niiomm.ru

Natalya V. Mamovich

Junior Researcher of Intensive
and Critical Care Department.
Email: mamoshka_n@mail.ru

Svetlana V. Kinzhalova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Intensive and Critical Care Department.
Phone: +7 (343) 359–88–78.
Email: sveking@mail.ru

Roman A. Makarov

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Intensive and Critical Care Department.
Email: r_makarov_ekb@mail.ru

Ruslan T. Shakirov

Researcher of Intensive
and Critical Care Department.
Email: shakirov.science@gmail.com



АНЕСТЕЗИЯ И КСЕНОН В ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

В. В. ЛАЗАРЕВ¹, Д. М. ХАЛИУЛЛИН²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

²ООО «Дентал Форте Элит», г. Набережные Челны, Республика Татарстан, РФ

Обзор литературы выполнен с использованием медицинских баз данных PubMed, Scopus, The Cochrane Library, CyberLeninka.

Цель: оценить спектр используемых методик анестезии при стоматологических вмешательствах у детей.

Результаты. В большинстве случаев используется ингаляционная анестезия с применением галогенсодержащих препаратов, в сочетании с местной или внутривенной анестезией. Перспективно использование в стоматологической практике в качестве ингаляционного анестетика инертного газа – ксенона. Однако сведения по его применению у детей ограничены.

Ключевые слова: ксенон, анестезия, стоматология, дети, обезболивание

Для цитирования: Лазарев В. В., Халиуллин Д. М. Анестезия и ксенон в детской стоматологии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 31-37. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37

ANESTHESIA IN PEDIATRIC DENTISTRY

V. V. LAZAREV¹, D. M. HALIULLIN²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²LLC Dental Forte Elit, Naberezhnye Chelny, Russian Federation

The review was carried out using the medical databases PubMed, Scopus, The Cochrane Library, CyberLeninka.

The objective: evaluate the range of methods used for anesthesia in dentistry in children.

Results. Inhalation anesthesia is most commonly used with halogenated volatile anesthetics, in combination with local or intravenous anesthesia. Xenon is a perspective inhalation anesthetic for general anesthesia in dentistry. However, information its use in children is limited.

Key words: xenon, anesthesia, dentistry, children, analgesia

For citations: Lazarev V.V., Haliullin D.M. Anesthesia in pediatric dentistry. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 31-37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37

Значимость анестезиологического обеспечения стоматологических вмешательств

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваниями зубочелюстной системы страдает 93% населения Земли. Стоматологическая помощь занимает первое место по психонегативному восприятию лечения. Большинство стоматологических вмешательств (99%) проводится амбулаторно при сохраненном сознании пациента. Дети больше всего подвержены страху, различным проявлениям отрицательных эмоций [16].

Одной из ключевых тем в детской стоматологии является проблема борьбы с болью, страхом, тревожностью. Посещение стоматолога в большинстве случаев связано с серьезными трудностями не только для ребенка, но и для родителей, а также и для стоматолога. Согласно данным систематического обзора, стоматологический страх среди детей и подростков – распространенная проблема в странах Европы, Азии, Африки и Северной Америки. Выявлено, что у одного из десяти детей уровень стоматологического страха, тревоги выражен настолько, что не позволяет провести стоматологическое лечение [42].

В научной литературе нет данных о четком разделении понятий «стоматологический страх» и «стоматологическая тревожность», поэтому зачастую применяется термин «стоматологический страх и тревога» (Dental fear/anxiety, DFA). Установлено, что распространенность DFA составляет в сред-

нем от 10 до 20%, особенно в раннем возрасте [23]. DFA являются основной причиной отказа от стоматологического лечения [19].

Выявлена связь между страхом ребенка перед лечением зубов и возникновением и выраженной рвотного рефлекса, что, безусловно, создает большие трудности для работы стоматолога [30].

Качественно провести лечение у беспокойных детей крайне затруднительно, затрачивается много времени, отмечается неудовлетворенность результатом со стороны стоматолога и родителей, а порой просто отмена приема [44]. С целью создания большей приверженности к стоматологическому лечению предложены нефармакологические и фармакологические методы.

Нефармакологические, дистракционные методы включают следующие средства воздействия на поведение ребенка: телепередача, голосовое управление, сигнализация, отвлечение внимания, гипноз и другие [24, 37]. В одном из систематических обзоров показана низкая эффективность дистракционных техник во время стоматологического лечения [43]. Имеются также данные о пользе методики сочетания информационных технологий и обучения, которая благоприятно сказывается на этапе ожидания и индукции анестезии [13].

Для стоматологических пациентов, как взрослых, так и детей, которым предстоит анестезия, характерны: выраженная (у 57%) и умеренная степени (у 39%) психоэмоционального напряжения по шка-

ле А. Ф. Бизяева и повышенный уровень психической и соматической тревоги по шкале оценки тревоги М. Hamilton (суммарный балл 25,5), что следует рассматривать как потенциально опасное состояние в плане развития витальных осложнений [6].

Внутривенная, местная и регионарная анестезия при стоматологических вмешательствах

В 2016 г. проведен систематический обзор с использованием баз данных PubMed, Cochrane, Scopus с целью оценить эффективность местной анестезии, побочные эффекты при применении различных местных анестетиков и методов инъекций во время стоматологического лечения у детей и подростков в возрасте от 3 до 19 лет. По результатам обзора никаких серьезных побочных эффектов не выявлено. Не получено доказательств в пользу того или иного инъекционного метода анестезии. Все исследуемые фармакологические препараты, местные анестетики были эффективны для предотвращения боли во время лечения зубов [32].

В группах, получавших кетамин + мидазолам перорально и комбинацию кетамин + мидазолам перорально с ингаляцией севофлурана (конечная выдыхаемая концентрация 0,3–0,4 об. %), в стоматологической практике у детей от 4 до 6 лет отмечено снижение возбудимости и эмоциональной нестабильности без увеличения послеоперационных осложнений у детей в группе с применением севофлурана [29].

По данным С. А. Рабинович (2000), у 50–70% пациентов в стоматологии для проведения безопасного лечения недостаточно только местного обезболивания, необходима дополнительная медикаментозная подготовка [17].

В исследовании, где сравнивали группы детей от 2 до 6 лет, которым предстояло удаление зубов в условиях комбинированной анестезии (изофлуран + парацетамол либо диклофенак в виде суппозиторий) с добавлением местного анестетика ксилокаина и без него, установлено, что без местного анестетика чаще возникали болезненные ощущения после выполнения процедуры [36].

Более низкая частота послеоперационного делирия и хороший показатель удовлетворенности родителей получены у детей от 3 до 6 лет при санации полости рта с внутривенной анестезией пропофолом по сравнению с ингаляционной анестезией севофлураном. В группе детей с применением пропофола отмечалась также менее выраженная послеоперационная боль, быстрее наступали условия для экстубации трахеи и восстанавливалось сознание по сравнению с группой севофлурана [33].

В исследовании, проводимом у детей, которым было необходимо удаление зубов, сравнивали влияние кетамина в одной группе и севофлурана в другой. В группе кетамина чаще наблюдались послеоперационная тошнота, кожные высыпания. Ажитация наблюдалась больше в группе севофлурана. Большинство хирургов отдали предпочтение

ингаляционной седации при удалении зубов. Хотя в ходе работы показано, что кетамин не влияет на глоточные и гортанные рефлексы, тем самым минимизирует возможность аспирации [20].

Стоит отметить, что при сравнении двух анестетиков – пропофола и севофлурана – в амбулаторной анестезии в стоматологии предпочтение отдают пропофолу, основываясь на удовлетворенности и предпочтении пациентов [40].

Данные исследования по оценке IQ у детей в возрасте от четырех до шести с половиной лет при стоматологическом лечении в условиях общей анестезии с применением севофлурана, пропофола, закиси азота в сочетании с местной анестезией продемонстрировали, что интеллект не изменяется после проведенной анестезии в течение 2–4 ч [50].

Преимущество общей анестезии при санации полости рта очевидно, так как имеется возможность вылечить все зубы за один прием, и это подтверждается хорошими клиническими результатами [21].

Ингаляционная анестезия при стоматологических вмешательствах

В анестезиологической практике у детей ингаляционные способы обезболивания применяются в 80% случаев. Это объясняется тем, что большинство вмешательств, проводимых в детском возрасте, короткие по продолжительности и малотравматичные [12].

Большой популярностью при проведении анестезии в стоматологии у детей пользуется севофлуран. Это объясняется хорошей управляемостью глубиной анестезии, удовлетворительной переносимостью, хорошим седативным эффектом, отсутствием раздражения верхних дыхательных путей. В детской стоматологии частота седации с применением севофлурана и закиси азота варьирует от 80 до 92%, а с учетом введения мидазолама и фентанила достигает 99% успешного применения [48].

Продemonстрированы хорошие результаты применения севофлурана с дексметомидином. Во время стоматологического лечения у детей достигнуты стабильные гемодинамические показатели и сниженное влияние на дыхание в сравнении с применением только севофлурана [22].

Преимущества севофлурана при коротких по времени процедурах в детской стоматологии отмечены в его способности обеспечить быструю индукцию анестезии и быстрое восстановление [41].

Седация инсфуляцией севофлурана в течение 15–45 мин через носовые канюли у детей с травмой зубов обеспечивала экономию времени, хорошие условия операционного поля, отсутствие паники у пациентов [31].

Ксенон – альтернативный ингаляционный анестетик в общей анестезии у детей?

Предположения об анестетических свойствах ксенона и других инертных газов высказаны в начале XX в. и в последующем получили подтверждение в работах Н. В. Лазарева [11], а также S. C. Cullen и E. G. Gross [28]. Физико-химиче-

ские свойства ксенона свидетельствуют о его максимальной близости к характеристикам идеального ингаляционного анестетика [25]. Как и для большинства общих анестетиков, в отношении ксенона пока есть только предположения о механизмах его действия на центральную нервную систему, приводящих к эффекту общей анестезии. В частности, это касается способности влиять на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы и слабо – на ГАМК-рецепторы, образовывать с молекулами воды кристаллогидраты согласно клатратной теории, способствовать сохранению постксеноновых структур в виде водного ассоциата, обладающего лечебными свойствами [8].

Для ксенона характерны следующие свойства: анальгетические, антистрессорные, седативные, кардиотонические, кардиопротективные, нейропротективные [18].

На данный момент анестезию с использованием ксенона успешно применяют в нейрохирургии. Хорошая управляемость анестезией, стабильность гемодинамики, нейропротективное действие, быстрое восстановление сознания после операции с возможностью оценки неврологического дефицита делают ксенон препаратом выбора в данной области. В обобщенных рандомизированных клинических исследованиях показано положительное влияние препарата на мозговую деятельность [35]. При использовании методики the asleep-awake-asleep (AAA) во время краниотомии пациенты отметили хорошую переносимость операции. Ингаляции ксенона и регионарной анестезии достаточно для выполнения краниотомии [34].

Ксеноновая анестезия, оцененная на основе BIS-индекса и спектральной энтропии, по сравнению с севофлураном, изофлураном, закисью азота и пропофолом отличается быстрой индукцией и пробуждением, а также качеством раннего послеоперационного периода, более полным восстановлением когнитивных функций [26].

На основе проведенного метаанализа ксенон отнесли к анестетикам с выраженными нейропротекторными свойствами. Нейропротекторный эффект активно используют при лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, коматозными состояниями, инсультом, энцефалопатией. Ксенон-кислородная терапия улучшает электроэнцефалографическую картину, стабилизирует нейровегетативные реакции, сокращает коматозный период [47].

Ксенон способствует психологической стабилизации, восстанавливает выработку эндоморфинов. Сеансы ксеноновой терапии быстро нормализуют функциональные показатели при алкогольной интоксикации, предупреждают делирий, снимают абстинентный синдром, в том числе и при наркомании, успешно купируют обострения при психических расстройствах, депрессивных состояниях, что позволяет судить о ксеноне как о природном антидепрессанте [10].

При ксеноновой анестезии наблюдается незначительное повышение уровня кортизола, адренокортикотропного гормона, пролактина, альдостерона, но по соотношению соматотропного гормона и кортизола, а также адренокортикотропного гормона и соматотропного гормона можно говорить о выраженной анаболической направленности метаболических процессов. Ксенон не оказывает значимого влияния на углеводный, жировой и белковый метаболизм, показатели кислотно-щелочного состояния и газов крови, ферментный состав крови, снижает показатели перекисного окисления липидов, повышает антиоксидантную активность, способствует выработке эритропоэтина [5, 45].

Ксеноновая анестезия рассматривается как перспективное направление в кардиоанестезиологии, поскольку обеспечивает безопасность как до, так и после искусственного кровообращения, эффективную анестезиологическую защиту, максимальную стабильность показателей центральной гемодинамики, возможность применения у больных с высоким анестезиологическим риском развития осложнений [25, 46].

Нашла применение терапия ксеноном и при острых, неотложных состояниях. Сеансы ксеноновой терапии в остром периоде инфаркта миокарда купируют боли, уменьшают болевой период, сокращают зону ишемии миокарда, стабилизируют гемодинамику и показатели метаболизма, улучшают нейропсихическое состояние [49]. Минздравом РФ ксенон рекомендован для снятия болевого приступа при стенокардии и инфаркте миокарда [2].

Интерес вызывают работы по применению ксенона в онкологии. У пациентов после применения ксенона улучшалось общее состояние, проходили головные боли, нормализовывался сон, улучшалось качество жизни [14]. Описаны хорошие результаты при применении ксенона в гериатрии [9]. Безопасность ксенона, отсутствие токсичности, эффект анальгезии, возможность применения при сопутствующих заболеваниях, протективные свойства – все это подталкивает к дальнейшей оценке его использования.

Активное развитие абдоминальной хирургии, а в частности гепатологии, невозможно представить без инновационных методик анестезии. В частности, применение ксенона позволяет добиться минимального влияния на метаболизм гепатоцитов. Немаловажное значение имеет стабильность нейроэндокринной системы и гемодинамики во время проведения резекции печени [1].

Моноанестезия ксеноном обеспечивает проведение малоинвазивных оперативных вмешательств (грыжесечение, лапароскопическая холецистэктомия), не требуя введения фентанила, что невозможно при работе с закисью азота [39]. Сравнивая расход фентанила при анестезии ксеноном и закисью азота, авторы пришли к выводу, что при использовании инертного газа фентанила расходуется меньше [38].

Применение ксенона в акушерстве и гинекологии показало, что под его действием улучшается маточное и фетоплацентарное кровообращение [15]. R. Dickinson и N. Franks (2010) описывают уменьшение зоны некроза нейронов новорожденных после перенесенных ими в родах асфиксии и гипоксии, коррекцию неврологического дефицита в тех случаях, когда для анестезии применялся ксенон [27].

Применение ксенона не имеет возрастных ограничений; в амбулаторной стоматологии он показан пациентам, относящимся к I–III группам риска по классификации физического состояния пациента Американской ассоциации анестезиологов (ASA) [3].

В исследовании у детей и подростков в возрасте от 1 до 18 лет по антистрессорной активности, анальгезии, нейропротекции, кардиопротекции, безопасности ксенона получены отличные результаты и сформулированы практические рекомендации для врачей. Разработана методика анестезии с использованием медицинского ксенона (патент на изобретение РФ № 2446837) с учетом анатомо-физиологических особенностей детей в различных возрастных группах [4].

В стоматологической практике с успехом применяют ксенон-кислородные ингаляции с целью премедикации, во время имплантации, после имплантации, после удаления зубов, для купирования острой зубной боли, с целью потенцирования действия местных анестетиков, снятия рвотного рефлекса [7]. В группах с применением ксеноновых ингаляций во время нахождения в стоматологической клинике

уровень реактивной и личностной тревожности был ниже по сравнению с контрольной группой. Оценка боли после стоматологического лечения по визуально-аналоговой шкале была также ниже в группе с применением ксенона. Стоит отметить, что любой вид стоматологического вмешательства после ингаляций смеси ксенон-кислород сопровождался меньшей тревожностью и болью как во время, так и после лечения [7].

Заключение

Методы фармакологической и нефармакологической коррекции психоэмоционального стресса и обезболивания у детей при стоматологических вмешательствах имеют широкое разнообразие. Наиболее часто используется ингаляционная анестезия галогенизированными анестетиками, в том числе в сочетании с внутривенными анальгетиками и местными анестетиками. Анестезия ксеноном у детей в стоматологии на сегодняшний день в полной мере не изучена. Работ по данной теме практически нет, хотя актуальность вопроса не вызывает сомнений. Учитывая такие положительные свойства ксенона, как быстрое засыпание и восстановление сознания, отсутствие возбуждения при просыпании, отсутствие негативного влияния на организм ребенка и полная элиминация в процессе дыхания, нейропротективный и кардиопротективный эффекты, анальгезирующая активность, его можно было бы отнести к препарату выбора общей анестезии в стоматологии.

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. Авдеев С. В., Пак А. В., Стреш В. А. Кровоток печени при анестезии ксеноном в хирургической гепатологии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2002. – № 3. – С. 27–31.
2. Анестезия ксеноном: Методические рекомендации. – МЗ РФ. РМАПО. – М., 2003.
3. Бабилов А. С., Рабинович С. А., Наумов С. А. и др. Ксеноновые ингаляции для купирования болевых синдромов в стоматологии. В сборнике трудов X Всероссийской научно-практической конференции «Образование и практика в стоматологии» по единой тематике «Стоматология и социально-значимые заболевания» 11–13 февраля 2013. – М.: Человек, 2013. – С. 26–27.
4. Багаев В. Г. Комбинированная анестезия ксеноном у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Науч.-исслед. ин-т общ. реаниматологии РАМН. – М., 2016. – 42 с.
5. Буров Н. Е., Потапов В. Н., Макеев Г. Н. Ксенон в анестезиологии // *Пульс*. – 2000. – 291 с.
6. Гончаренко Ю. В. Гипноаналгоседация в амбулаторной стоматологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
7. Давыдова Н. С., Наумов С. А., Костромитина Г. Г. и др. Клинические и инструментальные методы контроля при ксеноновых ингаляциях // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2013. – № 2. – С. 20–24.
8. Довгуша В. В. Биофизические механизмы физического, биологического действия ксенона (инертных газов) // *Сборник докладов рабоче-*

REFERENCES

1. Avdeev S.V., Pak A.V., Strezh V.A. Liver blood flow in anesthesia with xenon in surgical hepatology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2002, no. 3, pp. 27–31. (In Russ.)
2. *Anesteziya ksenonom: Metodicheskie rekomendatsii*. [Anesthesia with xenon. Guidelines]. the Russian Ministry of Health, RMAPO Publ., Moscow, 2003.
3. Babikov A.S., Rabinovich S.A., Naumov S.A. et al. *Inhalations with xenon for pain management in dentistry*. V *sbornike trudov X Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Obrazovanie i praktika v stomatologii» po edinoy tematike «Stomatologiya i sotsialno-znachimye zabolevaniya» 11–13 fevralya 2013*. [Abst. Book of the Xth All-Russian Scientific Practical Conference on Stomatological Education and Practice for Unified Field of Dentistry and Socially Important Diseases, February 11–13, 2013]. Moscow, Chelovek Publ., 2013, pp. 26–27. (In Russ.)
4. Bagaev V.G. *Kombinirovannaya anesteziya ksenonom u detey*. Avtoref. diss. doct. med. nauk. [Combination anesthesia with xenon in children. Doct. Diss.]. 14.01.20 / Research Institute of General Intensive Care, RAMS, Moscow, 2016, 42 p.
5. Burov N.E., Potapov V.N., Makeev G.N. *Ksenon v anesteziologii*. [Xenon in anesthesia]. Puls Publ., 2000, 291 p.
6. Goncharenko Yu.V. *Gipnoanalgozatsiya v ambulatornoy stomatologii: Avtoref. dis. kand. med. nauk*. [Gypnoanalgesedation in the out-patient dentistry. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2006.
7. Davydova N.S., Naumov S.A., Kostromitina G.G. et al. Clinical and instrumental control methods during inhalations with xenon. *Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*, 2013, no. 2, pp. 20–24. (In Russ.)
8. Dovgusha V.V. *Biofizicheskie mekhanizmy fizicheskogo, biologicheskogo dejstviya ksenona (inertnykh gazov)*. *Sbornik dokladov rabochego sobraniya (Moskva,*

- го собрания (Москва, НИИКИЭТ, 19 ноября 2009 г.) – М.: НИКИЭТ, 2009. – С. 1–11.
9. Клыпа Т. В. Анестезиологическое обеспечение операций с искусственным кровообращением у гериатрических больных: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
10. Кузнецов А. В., Шамов С. А. Ксенон при лечении больных алкогольной зависимостью в период абстинентного синдрома. Сборник докладов по материалам научно-практической конференции «Ксенон и ксеноносберегающие технологии в медицине – 2005». М., 2006. – С. 129–139.
11. Лазарев Н. В., Люблина Е. И., Мадорская Р. Я. О наркотическом действии ксенона // Физиологический журнал СССР. – 1947. – № 34. – С. 131–134.
12. Лекманов А. У., Суворов С. Г., Розанов Е. М. и др. Современные подходы к выбору метода анестезиологического пособия у детей // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 1. – С. 12–14.
13. Миленин В. В., Толасов К. Р., Острейков М. Ф. Оценка эффективности предоперационных подготовительных программ у пациентов детского возраста в стоматологии // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 1. – С. 4–7.
14. Николаев Л. Л., Буров Н. Е., Потапов В. Н. и др. Применение сливочных и масляных ксенонных коктейлей у онкологических больных // Ксенон и инертные газы в медицине. – 2008. – С. 79–86. www.akela.ru/attach/94.
15. Николаев Э. К., Матковский А. А., Якубович О. И. Ингаляционный анестетик ксенон как препарат выбора при операции кесарево сечение. Сборник докладов по материалам научно-практической конференции «Ксенон и ксеноносберегающие технологии в медицине – 2005». – М., 2006. – С. 74–78.
16. Новикова С. Г., Лобанова Е. Г., Рабинович С. А. и др. Критерии выбора средств для премедикации в амбулаторной стоматологической практике // Стоматология. – 2006. – № 5. – С. 56–64.
17. Рабинович С. А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии. М: ВУНМЗ МЗ РФ, 2000. – 144.
18. Сулов Н. И., Потапов В. Н., Шписман М. Н. и др. Применение ксенона в медицине. – Томск: Изд-во Томского университета, 2009. – 300 с.
19. Al-Moammar K., Cash A., Donaldson N. et al. Psychological interventions for reducing dental anxiety in children (Protocol) // Cochrane Database Syst Rev 2009. – 2:CD007691.
20. Arpac A. H., Isik B. Pediatric tooth extractions under sedoanalgesia // Pak. J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 1291–1295.
21. Burgette J. M., Quiñonez R. B. Cost-effectiveness of treating severe childhood caries under general anesthesia versus conscious sedation // JDR Clin. Trans. Res. – 2018. – Vol. 3, № 4. – P. 336–345.
22. Chai D. D., Ji J. Effect of dexmedetomidine combined with sevoflurane for general anesthesia during dental treatment in pediatric patients // Shanghai Kou Qiang Yi Xue. – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 85–88.
23. Cianetti S., Lombardo G., Lupatelli E. et al. Dental fear/anxiety among children and adolescents. A systematic review // Eur. J. Paediatr. Dent. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 121–130.
24. Cianetti S., Paglia L., Gatto R. et al. Evidence of pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of dental fear in paediatric dentistry: a systematic review protocol // BMJ Open. – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. e016043.
25. Derwall M., Coburn M., Rex S. et al. Xenon: recent developments and future perspectives // Minerva Anesthesiol. – 2009. – Vol. 75, № 1–2. – P. 37–45.
26. Devroe S., Lemiére J., Van Hese L. et al. The effect of xenon-augmented sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: A randomized controlled pilot trial // Paediatr. Anaesth. – 2018. – Vol. 28, № 8. – P. 726–738.
27. Dickinson R., Franks N. P. Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anaesthesia and neuroprotection // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 229.
28. Dingley J., Findlay G. P., Foex B. A. et al. Closed xenon anesthesia delivery system // Anesthesiology. – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 173–176.
29. Gomes H. S., Gomes H. S., Sado-Filho J. et al. Does sevoflurane add to outpatient procedural sedation in children? A randomised clinical trial // BMC Pediatr. – 2017. – Vol. 24, № 17. – P. 86.
30. Katsouda M., Tollili C., Coolidge T. et al. Gaggling prevalence and its association with dental fear in 4–12-year-old children in a dental setting // Int. J. Paediatr. Dent. – 2018. – Vol. 7. doi: 10.1111/ipd.12445.
- НИКИЭТ, 19 ноябрыа 2009 г.) [Biophysical mechanisms of physical and biological actions of xenon (inert gases)]. Coll. of presentations of the workshop. (Moscow, NIKIET, November 19, 2009). Moscow, NIKIET Publ., 2009, pp. 1–11.
9. Klypa T.V. *Anesteziologicheskoe obespechenie operatsiy s iskusstvennym krovoobrashcheniem u geriatricheskikh bolnykh*. Diss. kand. med. nauk. [Anaesthesiologic support of surgeries with cardiopulmonary bypass in geriatric patients. Cand. Diss.]. Moscow, 2002.
10. Kuznetsov A.V., Shamov S.A. *Xenon for management of patients with alcohol addiction during abstinent syndrome. Sbornik dokladov po materialam nauchno-prakticheskoy konferentsii «Ksenon i ksenonosberegayushhie tekhnologii v meditsine – 2005»*. [Abst. book of Scientific Practical Conference on Xenon and Xenon-saving Technologies in Medicine – 2005]. Moscow, 2006, pp. 129–139. (In Russ.)
11. Lazarev N V., Lyublina E.I., Madorskaya R.Ya. About narcotic action of xenon. *Fiziologicheskij Zhurnal SSSR*, 1947, no. 34, pp. 131–134. (In Russ.)
12. Lekmanov A.U., Suvorov S.G., Rozanov E.M. et al. Current approaches to the choice of anesthetic support in children. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2002, no. 1, pp. 12–14. (In Russ.)
13. Milenin V.V., Tolasov K.R., Ostreykov M.F. Assessment of efficacy of pre-operative preparatory programs in children in dentistry. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2013, no. 1, pp. 4–7. (In Russ.)
14. Nikolaev L.L., Burov N.E., Potapov V.N. et al. Using cream and butter xenon cocktails in cancer patients. *Ksenon i Inertnye Gazy v Meditsine*, 2008, pp. 79–86 (In Russ.) www.akela.ru/attach/94.
15. Nikolaev E.K., Matkovskiy A.A., Yakubovich O.I. *The inhalation anesthetic of xenon as an agent of choice in cesarean section. Sbornik dokladov po materialam nauchno-prakticheskoy konferentsii «Ksenon i ksenonosberegayushhie tekhnologii v meditsine – 2005»*. [Abst. book of Scientific Practical Conference on Xenon and Xenon-saving Technologies in Medicine – 2005]. Moscow, 2006, pp. 74–78. (In Russ.)
16. Novikova S.G., Lobanova E.G., Rabinovich S.A. et al. Criteria for choosing pre-medication agents in the out-patient dental practice. *Stomatologiya*, 2006, no. 5, pp. 56–64. (In Russ.)
17. Rabinovich S.A. *Sovremennye tekhnologii mestnogo obezbolivaniya v stomatologii*. [Modern technologies of local pain relief in dentistry]. Moscow, VUNMZ MZ RF Publ., 2000, 144.
18. Suslov N.I., Potapov V.N., Shpisman M.N. et al. *Primenenie ksenona v meditsine*. [Use of xenon in medicine]. Tomsk, Izd-vo Tomskogo Universiteta Publ., 2009, 300 p.
19. Al-Moammar K., Cash A., Donaldson N. et al. Psychological interventions for reducing dental anxiety in children (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 2:CD007691.
20. Arpac A.H., Isik B. Pediatric tooth extractions under sedoanalgesia. *Pak. J. Med. Sci.*, 2016, vol. 32, no. 5, pp. 1291–1295.
21. Burgette J.M., Quiñonez R.B. Cost-effectiveness of treating severe childhood caries under general anesthesia versus conscious sedation. *JDR Clin. Trans. Res.*, 2018, vol. 3, no. 4, pp. 336–345.
22. Chai D.D., Ji J. Effect of dexmedetomidine combined with sevoflurane for general anesthesia during dental treatment in pediatric patients. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 85–88.
23. Cianetti S., Lombardo G., Lupatelli E. et al. Dental fear/anxiety among children and adolescents. A systematic review. *Eur. J. Paediatr. Dent.*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 121–130.
24. Cianetti S., Paglia L., Gatto R. et al. Evidence of pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of dental fear in paediatric dentistry: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 2017, vol. 18, no. 7, pp. e016043.
25. Derwall M., Coburn M., Rex S. et al. Xenon: recent developments and future perspectives. *Minerva Anesthesiol.*, 2009, vol. 75, no. 1–2, pp. 37–45.
26. Devroe S., Lemiére J., Van Hese L. et al. The effect of xenon-augmented sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: A randomized controlled pilot trial. *Paediatr. Anaesth.*, 2018, vol. 28, no. 8, pp. 726–738.
27. Dickinson R., Franks N. P. Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anaesthesia and neuroprotection. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 229.
28. Dingley J., Findlay G.P., Foex B.A. et al. Closed xenon anesthesia delivery system. *Anesthesiology*, 2001, vol. 94, no. 1, pp. 173–176.
29. Gomes H.S., Gomes H.S., Sado-Filho J. et al. Does sevoflurane add to outpatient procedural sedation in children? A randomised clinical trial. *BMC Pediatr.*, 2017, vol. 24, no. 17, pp. 86.

31. Kim J., Yoo S., Kim J. et al. Using nasal cannula for sevoflurane deep sedation in emergency dental treatment // *J. Dent. Anesth. Pain. Med.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 11–15.
32. Klingberg G., Ridell K., Brogårdh-Roth S. et al. Local analgesia in paediatric dentistry: a systematic review of techniques and pharmacologic agents // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 323–329.
33. Kocaturk O., Keles S. Recovery characteristics of total intravenous anesthesia with propofol versus sevoflurane anesthesia: a prospective randomized clinical trial // *J. Pain. Res.* – 2018. – Vol. 6, № 11. – P. 1289–1295.
34. Kulikov A., Bilotta F., Borsellino B. et al. Xenon anesthesia for awake craniotomy: safety and efficacy // *Minerva Anesthesiol.* – 2019. – Vol. 85, № 2. – P. 148–155.
35. Law L. S., Lo E. A., Chan C. C. Neurologic and cognitive outcomes associated with the clinical use of xenon: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Can. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 65, № 9. – P. 1041–1056.
36. Leong K. J., Roberts G. J., Ashley P. F. Perioperative local anaesthetic in young paediatric patients undergoing extractions under outpatient 'short-case' general anaesthesia. A double-blind randomised controlled trial // *Br. Dent. J.* – 2007. – Vol. 22, № 203. – P. E11.
37. Lynn S. J., Green J. P., Kirsch I. et al. Grounding hypnosis in science: the New APA division 30 definition of hypnosis as a step backward // *Am. J. Clin. Hypn.* – 2015. – Vol. 57. – P. 390–401.
38. Nakata Y., Goto T., Saito H. et al. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision // *Anesthesiology*. – 2000. – № 92 (4). – P. 1043–1048.
39. Ohashi Y., Stowell J. M., Nelson L. E. et al. Nitrous oxide exerts age-dependent antinociceptive effects in Fischer rats // *Pain*. – 2002. – Vol. 100, № 1–2. – P. 7–18.
40. Ohkushi K., Fukuda K. I., Koukita Y. et al. Recovery profile and patient satisfaction after ambulatory anesthesia for dental treatment – a crossover comparison between propofol and sevoflurane // *Anesth. Prog.* – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 175–180.
41. Park C. H., Kim S. Survey of the sevoflurane sedation status in one provincial dental clinic center for the disabled // *J. Dent. Anesth. Pain. Med.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 283–288.
42. Porritt J., Buchanan H., Hall M. et al. Assessing children's dental anxiety: a systematic review of current measures // *Community Dent Oral Epidemiol.* – 2013. – Vol. 41. – P. 130–142.
43. Prado I. M., Carcavalli L., Abreu L. G. et al. Use of distraction techniques for the management of anxiety and fear in pediatric dental practice: a systematic review of randomized controlled trials // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2019 Mar 25. – DOI: 10.1111/ipd.12499.
44. Salem K., Kousha M., Anissian A., et al. Dental fear and concomitant factors in 3–6 year-old children // *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects.* – 2012. – Vol. 6. – P. 70–74.
45. Schaefer M. S., Geyer T., Hans P. et al. Xenon elimination kinetics following brief exposure // *Drug. Test Anal.* – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. 666–670.
46. Schaefer W. Myocardial blood flow during general anaesthesia with xenon in humans: a positron tomography study // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 6. – P. 1373–1379.
47. Schifilliti D. et al. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? // *CNS Drugs*. – 2010. – Vol. 24, № 11. – P. 893–907.
48. Soldani F., Manton S., Stirrups D. R. et al. A comparison of inhalation sedation agents in the management of children receiving dental treatment: a randomized, controlled, cross-over pilot trial // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2010. – Vol. 20. – P. 65–75.
49. Weber N. C., Toma O., Damla H. et al. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial denosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1 // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 539. – P. 1–9.
50. Xia B., Wang J. H., Xiao Y. M. et al. Children's intelligence quotient following general anesthesia for dental care: a clinical observation by Chinese Wechsler young children scale of intelligence // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2016. – Vol. 18, № 48. – P. 336–340.
30. Katsouda M., Tollili C., Coolidge T. et al. Gaggling prevalence and its association with dental fear in 4–12-year-old children in a dental setting. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 2018, vol. 7, doi: 10.1111/ipd.12445.
31. Kim J., Yoo S., Kim J. et al. Using nasal cannula for sevoflurane deep sedation in emergency dental treatment. *J. Dent. Anesth. Pain Med.*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 11–15.
32. Klingberg G., Ridell K., Brogårdh-Roth S. et al. Local analgesia in paediatric dentistry: a systematic review of techniques and pharmacologic agents. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.*, 2017, vol. 18, no. 5, pp. 323–329.
33. Kocaturk O., Keles S. Recovery characteristics of total intravenous anesthesia with propofol versus sevoflurane anesthesia: a prospective randomized clinical trial. *J. Pain Res.*, 2018, vol. 6, no. 11, pp. 1289–1295.
34. Kulikov A., Bilotta F., Borsellino B. et al. Xenon anesthesia for awake craniotomy: safety and efficacy. *Minerva Anesthesiol.*, 2019, vol. 85, no. 2, pp. 148–155.
35. Law L.S., Lo E.A., Chan C.C. Neurologic and cognitive outcomes associated with the clinical use of xenon: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can. J. Anaesth.*, 2018, vol. 65, no. 9, pp. 1041–1056.
36. Leong K.J., Roberts G.J., Ashley P.F. Perioperative local anaesthetic in young paediatric patients undergoing extractions under outpatient 'short-case' general anaesthesia. A double-blind randomised controlled trial. *Br. Dent. J.*, 2007, vol. 22, no. 203, pp. E11.
37. Lynn S.J., Green J.P., Kirsch I. et al. Grounding hypnosis in science: the 'New' APA division 30 definition of hypnosis as a step backward. *Am. J. Clin. Hypn.*, 2015, vol. 57, pp. 390–401.
38. Nakata Y., Goto T., Saito H. et al. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology*, 2000, no. 92 (4), pp. 1043–1048.
39. Ohashi Y., Stowell J.M., Nelson L.E. et al. Nitrous oxide exerts age-dependent antinociceptive effects in Fischer rats. *Pain*, 2002, vol. 100, no. 1–2, pp. 7–18.
40. Ohkushi K., Fukuda K.I., Koukita Y. et al. Recovery profile and patient satisfaction after ambulatory anesthesia for dental treatment – a crossover comparison between Propofol and Sevoflurane. *Anesth. Prog.*, 2016, vol. 63, no. 4, pp. 175–180.
41. Park C.H., Kim S. Survey of the sevoflurane sedation status in one provincial dental clinic center for the disabled. *J. Dent. Anesth. Pain Med.*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 283–288.
42. Porritt J., Buchanan H., Hall M. et al. Assessing children's dental anxiety: a systematic review of current measures. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 2013, vol. 41, pp. 130–142.
43. Prado I.M., Carcavalli L., Abreu L.G. et al. Use of distraction techniques for the management of anxiety and fear in pediatric dental practice: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 2019, Mar 25, doi: 10.1111/ipd.12499.
44. Salem K., Kousha M., Anissian A., et al. Dental fear and concomitant factors in 3–6 year-old children. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospect*, 2012, vol. 6, pp. 70–74.
45. Schaefer M.S., Geyer T., Hans P. et al. Xenon elimination kinetics following brief exposure. *Drug. Test Anal.*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 666–670.
46. Schaefer W. Myocardial blood flow during general anaesthesia with xenon in humans: a positron tomography study. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, no. 6, pp. 1373–1379.
47. Schifilliti D. et al. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs*, 2010, vol. 24, no. 11, pp. 893–907.
48. Soldani F., Manton S., Stirrups D.R. et al. A comparison of inhalation sedation agents in the management of children receiving dental treatment: a randomized, controlled, cross-over pilot trial. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 2010, vol. 20, pp. 65–75.
49. Weber N.C., Toma O., Damla H. et al. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial denosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 539, pp. 1–9.
50. Xia B., Wang J.H., Xiao Y.M. et al. Children's intelligence quotient following general anesthesia for dental care: a clinical observation by Chinese Wechsler young children scale of intelligence. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016, vol. 18, no. 48, pp. 336–340.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лазарев Владимир Викторович

ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии.
1117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
E-mail: lazarev_vv@inbox.ru

Халиуллин Динар Мансурович

ООО «Дентал Форте Элит»,
врач анестезиолог-реаниматолог.
423803, Республика Татарстан, г. Набережные Челны,
просп. Набережночелнинский, д. 10Б.
E-mail: dr170489@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Vladimir V. Lazarev

Pirogov Russian National Research Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Children
Anesthesiology and Intensive Care Department.
1, Ostrovityanova St., Moscow, 1117997
Email: lazarev_vv@inbox.ru

Dinar M. Haliullin

LLC Dental Forte Elit,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
10B, Naberezhnochelninskiy Ave.,
Naberezhnye Chelny, Tatarstan Republic, 423803.
Email: dr170489@yandex.ru



БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

В. А. ПУГАЧ^{1,2}, М. А. ТЮНИН¹, Т. Д. ВЛАСОВ², Н. С. ИЛЬИНСКИЙ¹, А. С. ГОГОЛЕВСКИЙ¹, С. В. ЧЕПУР¹

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

В обзоре проведен анализ результатов современных клинических и экспериментальных исследований, посвященных поиску и оценке информативности биомаркеров острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Приведены сведения о биомаркерах ОРДС, характеризующих основные морфологические изменения легких и степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа. С целью определения наиболее информативных показателей ОРДС различной этиологии проанализированы данные о биомаркерах, свидетельствующих о повреждении бронхиального эпителия, альвеолярного эпителия, эндотелия сосудов и экстрацеллюлярного матрикса легких. Установлено, что для диагностики и прогноза течения ОРДС наибольшим потенциалом обладают: интерлейкин-6, растворимая форма рецептора конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), сурфактантный белок D, белок KL-6, фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-2. Для экспресс-диагностики ОРДС следует считать перспективным одновременное определение перечисленных показателей, которое может быть реализовано в виде мультимаркерной панели.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, биомаркеры, синдром системного воспалительного ответа, эндотелий, экспресс-диагностика

Для цитирования: Пугач В. А., Тюнин М. А., Власов Т. Д., Ильинский Н. С., Гоголевский А. С., Чепур С. В. Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 38-46. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-38-46

BIOMARKERS OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: PROBLEMS AND PROSPECTS OF THEIR APPLICATION

V. A. PUGACH^{1,2}, M. A. TYUNIN¹, T. D. VLASOV², N. S. ILINSKIY¹, A. S. GOGOLEVSKIY¹, S. V. CHEPUR¹

¹State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

The review analyzes the results of modern clinical and experimental studies on the search and informative value of biomarkers for acute respiratory distress syndrome (ARDS). It describes ARDS biomarkers of the main morphological changes in the lungs and severity of the systemic inflammatory response syndrome. Biomarkers of injury of bronchial epithelium, alveolar epithelium, vascular endothelium and pulmonary extracellular matrix were analyzed to determine the most informative indicators of ARDS of different etiology. It was found that for diagnosis and prognosis of the course of ARDS, the following biomarkers were the most informative: interleukin-6, a soluble form of the receptor for advanced glycation end products (sRAGE), surfactant protein D, protein KL-6, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin-2. Using a multimarker panel for simultaneous determination of these indicators can promote rapid diagnostics of ARDS.

Key words: acute respiratory distress syndrome, biomarkers, systemic inflammatory response syndrome, endothelium, rapid diagnostics

For citations: Pugach V.A., Tyunin M.A., Vlasov T.D., Ilinskiy N.S., Gogolevskiy A.S., Chepur S.V. Biomarkers of acute respiratory distress syndrome: problems and prospects of their application. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 38-46. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-38-46

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности вследствие нарушения структуры и уменьшения массы аэрированной легочной ткани [3].

Основные этиологические факторы ОРДС классифицируются на две группы:

- факторы, вызывающие прямое повреждение легких (пневмония, аспирация желудочного содержимого, вдыхание токсических веществ, травма грудной клетки);
- факторы, приводящие к опосредованному (непрямому) повреждению легких, как правило, вследствие синдрома полиорганной недостаточности на

фоне сепсиса, политравмы, обширных ожогов и кровопотери.

В некоторых случаях ОРДС развивается при сочетании воздействии прямых и непрямых этиологических факторов. К таким вариантам относят политравмы с аспирацией и кровопотерей, пневмонию на фоне вентилятор-ассоциированного повреждения легких и т. д. [2, 3, 34].

Распространенность ОРДС составляет порядка 60 случаев на 100 тыс. населения в год, а летальность при его развитии в зависимости от этиологического фактора варьируется в пределах от 11 до 87% [13, 33]. Существующие схемы лечения ОРДС характеризуются низкой эффективностью [33, 34], что для современной медицинской науки является очевидной проблемой, которая требует скорейшего решения. В настоящее время диагно-

стика и определение степени тяжести ОРДС основаны на использовании Берлинских критериев, включающих клинические, рентгенологические и физиологические показатели, характеризующие наличие двустороннего отека легких и выраженность нарушений оксигенации крови [3]. Берлинские критерии, безусловно, решают задачу по верификации ОРДС, однако не дают возможности выявить развитие патологического процесса на ранних сроках и поэтапно оценить его течение по основным звеньям, лежащим в основе существующих и перспективных способов патогенетической терапии [5]. Таким образом, современные методы диагностики не позволяют проследить развитие основных патологических изменений при ОРДС, обоснованно назначить патогенетическую терапию, оценить ее эффективность и прогноз лечения.

В последнее десятилетие значительное количество экспериментальных и клинических исследований сосредоточено на изучении диагностических и прогностических возможностей молекулярных биомаркеров, обладающих значительным потенциалом в отношении идентификации повреждений структур легких и оценки выраженности синдрома системного воспалительного ответа при ОРДС [5, 13, 44].

Сфера применения биомаркеров с каждым годом расширяется и включает не только их использование в качестве индикаторов наличия или отсутствия заболевания, но и определение его степени тяжести [4, 44]. В данном контексте большие надежды применения биомаркеров связывают с решением задачи по ранней диагностике развития ОРДС, когда еще отсутствуют рентгенологические признаки двустороннего отека легких и критические нарушения оксигенации крови. Другим актуальным направлением исследований биомаркеров следует считать их внедрение для определения тактики лечения и оценки его прогноза. Так, например, J. M. Forel et al. показали, что изменения уровня проколлагена-3, характеризующего фибропролиферативные процессы в легких, значимы для мониторинга эффективности терапии глюкокортикоидами [21]. Для оптимизации режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и выбора стратегии инфузионной терапии при ОРДС сообщается об успешном применении комплекса биомаркеров, включающего интерлейкин-8 (ИЛ-8), растворимую форму рецептора фактора некроза опухоли (sTNFr-1), растворимую форму молекулы клеточной адгезии ICAM (sICAM), протеин С, фактор фон Виллебранда (vWF) [15, 20]. Кроме этого, биомаркеры могут быть информативны при проведении доклинических исследований по разработке моделей ОРДС, а также изучении эффективности и безопасности перспективных лекарственных препаратов для его терапии [4, 13].

Противоречивость результатов различных исследований, а также расширение спектра рассматриваемых биомаркеров вследствие появления новых данных о патогенезе ОРДС указывают на то, что

до сих пор не выявлены наиболее информативные показатели и их сочетания, претендующие на роль диагностических критериев этого синдрома. Очевидно, что в силу методических ограничений при проведении клинических исследований и многообразия этиологических факторов, вызывающих ОРДС, поиск биомаркеров с наибольшим диагностическим и прогностическим потенциалом требует многосторонней оценки современного уровня знаний по рассматриваемой проблеме.

С целью обоснования наиболее перспективных направлений совершенствования диагностики ОРДС в настоящем обзоре с позиций этиологии и патогенеза проведен анализ данных источников литературы о клинических и экспериментальных исследованиях, направленных на поиск и оценку информативности биомаркеров, характеризующих морфофункциональные нарушения в легких, а также выраженность синдрома системного воспалительного ответа.

Про- и противовоспалительные цитокины

Наиболее исследованными при ОРДС являются изменения провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, интерлейкина-9 (ИЛ-9), интерлейкина-15 (ИЛ-15), интерлейкина-17 (ИЛ-17) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) [13]. Особый акцент направлен на определение прогностической роли ИЛ-6 при ОРДС [26, 45, 46]. Следует отметить, что ИЛ-6 выступает как модулятор развития воспалительных процессов в легких, не проявляя свойств собственно провоспалительного или противовоспалительного цитокина. Существует мнение, что ИЛ-6 может угнетать развитие воспалительных реакций посредством ингибирования нейтрофильной инфильтрации и свободнорадикального повреждения ткани легкого, а также снижения образования ФНО α , ИЛ-1 β и макрофагального воспалительного пептида-2 (MIP-2) [46]. Тем не менее в ранние стадии ОРДС ИЛ-6 обладает преимущественно провоспалительным потенциалом. Показано, что ИЛ-6 представляет собой надежный предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с ОРДС на фоне синдрома полиорганной недостаточности [26]. Особая предикативная ценность при стратификации подтипов ОРДС подчеркивается в совместном определении уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 в 1-е сут после манифестации признаков дыхательной недостаточности [45].

Известно, что параллельно с активацией каскада провоспалительных цитокинов запускаются и молекулярные пути сигналинга, индуцирующие и противовоспалительные механизмы. Описаны неспецифические (α 2-макроглобулин, ИЛ-10) и специфические (антагонист рецептора ИЛ-1 β ; sTNFr-1, sTNFr-2) противовоспалительные медиаторы, однако использование этих биомаркеров показало меньшую прогностическую значимость у пациентов с ОРДС [13].

Маркеры повреждения бронхиального и альвеолярного эпителия

Одним из кандидатных биомаркеров острого повреждения легких может выступать секреторный белок клеток Клара (CC16), который продуцируется эпителиальными клетками, выстилающими терминальные бронхиолы. CC16 обеспечивает защиту респираторного тракта от вдыхаемых ксенобиотиков, способствуют активации регенеративных процессов при повреждении [41].

Тем не менее данные о диагностической ценности CC16 до сих пор достаточно противоречивы. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что в ранние сроки острого повреждения легких как высокие, так и критически сниженные сывороточные уровни CC16 ассоциированы с риском развития ОРДС [6, 32]. Вероятнее всего, определенные изменения содержания CC16 зависят от степени повреждающего воздействия: умеренная деструкция ткани легкого сопровождается активацией и пролиферацией клеток Клара, что проявляется в повышении продукции этого белка. Крайне тяжелые поражения легких характеризуются прогрессирующей гибелью клеток Клара и дефицитом CC16. Несмотря на высокий интерес к диагностическим возможностям CC16, ряду исследователей так и не удалось выявить явной корреляции между изменениями уровня CC16 и прогнозом тяжести ОРДС [14].

Маркеры повреждения альвеолярного эпителия могут быть рассмотрены как надежные предикторы развития ОРДС, поскольку эти соединения более специфичны для острого повреждения легких [16, 27, 39]. В раннюю фазу ОРДС происходит альтерация альвеолярных эпителиоцитов за счет механизмов, индуцированных активированными нейтрофилами и провоспалительными цитокинами [2, 39]. Эти процессы являются основополагающими в манифестации клинических проявлений ОРДС.

Альвеолоциты 1-го типа занимают 90–95% всей поверхности альвеол и являются наиболее чувствительными клетками респираторного тракта к действию различных патогенов. Одним из перспективных маркеров деструкции этих эпителиоцитов, который определяется в сыворотке (плазме) крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), является растворимая форма рецептора конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) [27]. RAGE экспрессируется всеми клетками организма, но в большей степени этот рецептор представлен на базальной поверхности плазмалеммы альвеолоцитов 1-го типа. RAGE рассматривается как один из ключевых посредников развития воспалительной реакции при остром повреждении легких, а плазменные уровни sRAGE коррелируют с тяжестью развития диффузного альвеолярного повреждения [27]. Следует отметить, что уровень sRAGE значительно выше при прямом повреждении легких, чем при непрямом [16].

Показателями деструкции альвеолоцитов 2-го типа выступают сурфактантные белки (SP-A, SP-B, SP-D, SP-C), а также гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6, муцин-1, MUC-1) [13, 29, 39].

Известно, что при ОРДС происходит изменение поверхностного натяжения альвеол, обусловленное разрушением сурфактанта [12, 23, 39]. У больных, находящихся в группе риска до манифестации клинических признаков дыхательной недостаточности, содержание SP-A и SP-B в БАЛЖ снижается. У пациентов с верифицированным диагнозом ОРДС уровни этих белков увеличиваются в плазме крови [12, 23]. С неблагоприятным прогнозом ассоциировано одновременное снижение уровня SP-D в БАЛЖ и повышение уровня SP-A в плазме крови [17]. В настоящее время SP-D рассматривается как основной предиктор ОРДС, причем его диагностическая ценность подчеркивается преимущественно при прямом повреждении легких [39].

Альвеолоциты 2-го типа продуцируют высокомолекулярный гликопротеин KL-6, интенсивность синтеза которого увеличивается при пролиферации этих клеток. Плазменные концентрации KL-6 повышаются у пациентов с ОРДС, коррелируя со степенью повреждения легких и вероятностью развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [37]. В работе Kondo T. et al. показано, что KL-6 перспективен как прогностический биомаркер ОРДС уже на самых ранних его сроках [29].

Авторы подчеркивают, что одновременное определение уровней SP-D и KL-6 может быть значимо для предотвращения развития вентилятор-индуцированного повреждения легких, поскольку при ослаблении режима ИВЛ отмечено снижение содержания этих белков в плазме крови [19].

Маркеры повреждения экстрацеллюлярного матрикса легких и развития пневмофибротических изменений

Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) представляет собой сложную динамическую структуру, которая влияет на процессы пролиферации, дифференцировки и прикрепления клеток. Главные компоненты ЭЦМ: фибриллярные белки (коллагены и эластин) и адгезивные белки (ламинин, фибронектин, нидоген и др.) [13]. Определение содержания некоторых компонентов ЭЦМ в плазме (сыворотке) крови или моче может иметь диагностическое значение, поскольку увеличение их уровня не только характеризует степень деструкции легочной ткани, но и свидетельствует в дальнейшем о реализации фиброзирующих процессов в паренхиме легких.

Увеличение содержания в БАЛЖ и сыворотке крови фрагментов ламинина-5 (ламинин-5-γ-2 цепей), играющего важнейшую роль в эпителиальном ремоделировании, зарегистрировано уже на ранних сроках развития ОРДС и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. В период реконвалесценции

уровень этого биомаркера прогрессивно снижается [28].

При деструкции эластиновых волокон эластин экскретируется почками в виде фрагментов – десмозина и изодесмозина. Показано, что повышенный уровень десмозина в моче коррелирует с тяжестью течения ОРДС и со степенью деструкции легочной ткани. Также авторы показали, что исследование уровня десмозина может быть значимо для подбора оптимального режима ИВЛ при ОРДС [35].

В ремоделировании ЭЦМ при его повреждении участвуют многочисленные матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы (ТИМП 1, 2, 3). При фульминантных формах воспаления активность ТИМП может быть подавлена, что сопровождается массивным разрушением ткани легкого. Показано, что повышение концентраций ММП-2, ММП-8 и ММП-9 в БАЛЖ и сыворотке крови свидетельствует о неблагоприятном прогнозе ОРДС [13, 25], в то время как увеличение содержания ММП-3 и ММП-13 может, наоборот, иметь положительную прогностическую значимость. Некоторые авторы полагают, что ММП-3 и ММП-13 препятствуют чрезмерной активации воспалительного каскада, опосредуемого RAGE [24].

Маркеры пневмофибротических процессов редко используют в комплексе диагностики ОРДС, однако ряд авторов подчеркивают высокую предикативную ценность показателей синтеза коллагена – проколлагена-1 (РСР I) и проколлагена-3 (РСР III) [13, 21].

Несмотря на незначительное количество исследований, посвященных маркерам повреждения внеклеточного матрикса при ОРДС, определение уровня некоторых из них (ламинины, компоненты разрушения эластина, ММП/ТИМП) в биологических жидкостях организма может иметь диагностическую ценность, свидетельствуя о степени вовлечения ЭЦМ в патологический процесс. Кроме этого, биомаркеры развития фиброзирующих легочных процессов могут быть использованы с целью идентификации перехода экссудативной стадии ОРДС в пролиферативную.

Маркеры изменения функционального состояния эндотелия

Активация и увеличение адгезивных свойств эндотелиоцитов, трансмиграция нейтрофилов и высвобождение аутоагрессивных медиаторов, дестабилизация и шеддинг компонентов эндотелиального гликокаликса являются центральными событиями в патогенезе ОРДС [36]. Весь спектр эндотелиальных нарушений при ОРДС объединяет в себе изменения адгезионной, вазомоторной, гемостатической и ангиогенной функций эндотелия [1, 7, 8, 13, 18, 31, 38, 47].

Биомаркеры нарушения адгезионной функции эндотелия

Изменение адгезивности эндотелия, как типовое проявление реакций воспаления, возникает уже на самых ранних этапах ОРДС. Поэтому диагностическую значимость может иметь изучение уровней

растворимых форм молекул клеточной адгезии (рМКА). Показано, что в сравнении с увеличением уровня рМКА (sICAM-1, sVCAM-1) в БАЛЖ аналогичное изменение сывороточных концентраций этих рМКА имеет большую прогностическую значимость при ОРДС [8]. Увеличение рМКА Е- и Р-селектинов и одновременное снижение L-селектина в сыворотке крови ассоциированы с неблагоприятным исходом ОРДС [50].

В настоящее время интенсивно изучается диагностическая и прогностическая значимость маркеров деструкции эндотелиального гликокаликса, особенно в патогенезе сепсис-индуцированного ОРДС [18]. Как известно, системный воспалительный ответ при сепсисе сопровождается дестабилизацией и шеддингом компонентов гликокаликса эндотелия, а следовательно, и появлением их в крови. Доказан высокий предикативный потенциал сывороточного синдекана-1 в развитии респираторных осложнений септического шока [43].

Биомаркеры нарушения вазомоторной функции эндотелия

Прогностическая роль маркеров нарушения вазомоторной функции в патогенезе ОРДС недостаточно изучена. Незначительное количество экспериментальных исследований посвящено определению содержания эндотелина-1 и метаболитов оксида азота (NO) в крови [31].

Выявлено, что у пациентов с ОРДС на фоне политравмы и сепсиса высокий уровень метаболитов NO в БАЛЖ коррелировал с риском развития летального исхода [42]. В то же время повышение содержания метаболитов NO в сыворотке крови в период реконвалесценции при ОРДС, инициированном вирусом гриппа H1N1, свидетельствовало о благоприятном исходе [30].

Биомаркеры нарушения гемостатической функции эндотелия

Известно, что патогенез ОРДС характеризуется увеличением продукции тромбогенных и снижением образования атромбогенных эндотелиальных факторов, которые могут быть рассмотрены в качестве сывороточных биомаркеров. К атромбогенным факторам относят: тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена (tPA), протеин С, ингибитор пути тканевого фактора (TFPI); к тромбогенным: vWF, тканевой фактор (TF), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) [1]. Одновременное увеличение уровня TF и PAI-1 у пациентов, находящихся на ИВЛ, свидетельствует о прогрессировании ОРДС [38]. При исследовании комплекса биомаркеров у пациентов с изолированной ожоговой травмой и при ингаляционных термических поражениях показано, что vWF может выступать в роли надежного предиктора ОРДС [7]. Снижение концентрации протеина С, сочетанное с увеличением уровня тромбомодулина в сыворотке крови, коррелирует с высокой смертностью по причине ОРДС [47].

Наряду с этим, существуют более ранние исследования, в которых показано, что TF, TFPI и vWF не

могут выступать в качестве надежных предикторов ОРДС у пациентов, находящихся в критических состояниях, однако данные этой работы получены на небольшой выборке [10].

Биомаркеры нарушения ангиогенной функции эндотелия

К одним из перспективных биомаркеров из этой группы относят представителей семейства фактора роста эндотелия сосудов (в первую очередь VEGF-A), а также ангиопоэтин-1 (Ang-1) и ангиопоэтин-2 (Ang-2) [11, 13].

VEGF представляет собой ключевой проангиогенный фактор, который участвует практически во всех этапах ангиогенеза. Ряд авторов полагают, что VEGF-A способствует увеличению проницаемости аэрогематического барьера, а следовательно, и развитию отека легких [13]. В то же время результаты некоторых работ свидетельствуют о реализации протективных свойств VEGF при ОРДС [11]. С неблагоприятным исходом ассоциировано одновременное снижение уровня VEGF в БАЛЖ и увеличение в сыворотке крови в 1-е сут после манифестации признаков дыхательной недостаточности. Авторы полагают, что такая динамика содержания VEGF вызвана его декомпартиментализацией из ткани легкого в системный кровоток в результате прогрессирующей деструкции компонентов аэрогематического барьера, а также дисбалансом между образованием растворимой и мембранно-связанной его изоформами [11].

Кроме VEGF, в процессах ангиогенеза участвует ангиопоэтин-TIE2 лиганд-рецепторная система. Как известно, Ang-1 вызывает стабилизацию межэндотелиальных контактов, а Ang-2 стимулирует апоптоз эндотелиоцитов. Доказана тесная взаимосвязь между повышением плазменного уровня Ang-2 и вероятностью развития острого повреждения почек у пациентов с ОРДС при критических состояниях [9]. Рядом авторов показано, что Ang-2 может выступать в качестве кандидатного биомаркера сепсис-индуцированного ОРДС [40].

Мультимаркерные панели в диагностике ОРДС

Принимая во внимание сложность и многогранность патогенеза ОРДС, в идентификации и прогнозировании его исхода целесообразно использовать комплекс биомаркеров. Исходя из проанализированных данных литературы, наибольшую прогностическую значимость при ОРДС на фоне политравмы имеют следующие маркеры: sRAGE, PCP III, Ang-2, ИЛ-10, ФНО α , ИЛ-8 [22]. W. Xu et al. подчеркивают необходимость определения также растворимой формы L-селектина [50]. Апробация двух мультимаркерных панелей для диагностики ОРДС у больных с тяжелыми травматическими повреждениями показала, что, несмотря на широкий спектр использованных биомаркеров (SP-D, sRAGE, CC16, Ang-2, vWF, PAI-1, ИЛ-10, ИЛ-8, PCP III, ФНО α), прогностическим потенциалом обладали только Ang-2 и sRAGE [49].

При сепсис-индуцированном ОРДС авторами доказана важность определения SP-D, sRAGE, CC-16,

ИЛ-6, ИЛ-8, [48]. C. S. Calfee et al. доказали эффективность сочетанного исследования ИЛ-6, ИЛ-8, Ang-2, SP-D, sRAGE при прямом (пневмония, аспирация желудочного содержимого) и непрямом (панкреатит, сепсис) повреждении легких. Прямое повреждение легких характеризовали более высокие уровни SP-D, чем непрямое, а увеличенное содержание ИЛ-6, ИЛ-8, Ang-2 коррелировало с высоким уровнем смертности [16]. В нашей стране исследователи из НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского подчеркнули важность включения SP-A и SP-D в состав мультимаркерной панели, предназначенной для ранней идентификации сепсис-индуцированного ОРДС при критических состояниях [5].

С точки зрения клинической применимости наиболее предпочтительным биоматериалом для исследования биомаркеров является сыворотка/плазма крови. Сравнительный анализ рассмотренных в обзоре источников литературы позволил кратко систематизировать сведения о кандидатных биомаркерах ОРДС в виде таблицы.

Комплекс данных литературы свидетельствует о высокой предикативной способности ряда биомаркеров, поэтому создание высокочувствительных экспресс-панелей позволит не только усовершенствовать лабораторную диагностику, но и значительно рационализировать терапию ОРДС. Тем не менее мультимаркерный подход еще недостаточно внедрен в практику, что связано с недостаточной проработкой вопроса по выбору удачных сочетаний биомаркеров и временных точек отбора материала.

Заключение

Необходимость разработки и внедрения новых подходов к ранней диагностике ОРДС обусловлена сложностью алгоритмов верификации данного патологического состояния, а также низкой эффективностью существующих способов терапии, особенно на поздних сроках его развития. Поскольку современные инструментальные методы позволяют поставить точный диагноз ОРДС только в манифестной стадии, для проведения ранней диагностики представляется перспективным использование лабораторных методов, основанных на определении уровня критических для ОРДС биомаркеров.

Анализ современных знаний о патогенезе ОРДС различной этиологии, а также результатов экспериментальных и клинических исследований по поиску биомаркеров для выявления этого синдрома позволяет заключить, что в настоящее время не выявлены биомаркеры, обеспечивающие диагностику ОРДС без применения клинических, инструментальных и других лабораторных методов. Для идентификации ОРДС необходимо использовать комплекс биомаркеров, характеризующих основные морфологические изменения легких и степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа. При ОРДС, вызванном прямыми факторами, целесообразно определение показателей деструкции

Таблица. Изменения уровней кандидатных биомаркеров в сыворотке (плазме) крови при ОРДС различной этиологии
Table. Changes in the levels of candidate biomarkers in blood serum (plasma) in case of acute respiratory distress syndrome of various etiology

Этиология	Биомаркеры, характеризующие:														
	синдром системного воспалительного ответа		повреждение альвеолярного эпителия				повреждение ЭЦМ и пневмофибротические процессы		изменение функционального состояния эндотелия						
	ИЛ-6	ИЛ-8	CC16	SP-D	sRAGE	KL-6	LAM5	PCP I, PCP III	pMKA	Syn-1	NOx	TF	PAI-1	VEGF	Ang-2
Прямое повреждение легких															
Пневмония	↑	↑	#	↑	↑	↑	н/д	↑	↑	н/д	↓	н/д	#	↑	↑
ВИПЛ	н/д	н/д	н/д	↑	н/д	↑	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↑	↑	н/д	н/д
Непрямое повреждение легких															
Сепсис	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	н/д	↑	↑	н/д	↑	#	↑	↑
Политравма	↑	↑	↑	н/д	↑	н/д	н/д	↑	↑,↓	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↑

Примечание: ВИПЛ – вентилятор-индуцированное повреждение легких; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; CC16 – белок клеток Клара; SP-D – сурфактантный белок D; sRAGE – растворимая форма рецептора конечных продуктов гликозилирования; KL-6 – белок KL-6; LAM5 – фрагменты ламинина-5; PCP I – проколлаген I; PCP III – проколлаген 3; pMKA – растворимые формы молекул клеточной адгезии; Syn-1 – синдекан-1; NOx – метаболиты оксида азота; TF – тканевой фактор; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; Ang-2 – ангиопоэтин-2;
↑ – увеличение уровня биомаркера; ↓ – снижение уровня биомаркера; # – противоречивые данные; н/д – нет данных

альвеолярного эпителия (sRAGE, SP-D, KL-6), а в случае непрямого повреждения легких – маркеров изменения функционального состояния эндотелия (Ang-2, VEGF). В качестве интегральных показателей развития системной воспалительной реакции при ОРДС могут выступать ИЛ-6 и ИЛ-8.
При оценке прогноза ОРДС на самых ранних этапах его формирования представляют интерес

биомаркеры VEGF, KL-6 и ИЛ-6, определяемые в БАЛЖ и сыворотке (плазме) крови.
Резюмируя данные литературы, следует заключить, что с целью идентификации и прогнозирования исхода ОРДС целесообразно использование мультимаркерной панели. Патогенетически обоснованным считаем одномоментное определение ИЛ-6, sRAGE, SP-D, KL-6, VEGF, Ang-2.

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. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.
2. Голубев А. М., Мороз В. В., Сундуков Д. В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 13–21.
3. Грицан А. И., Ярошецкий А. И., Власенко А. В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 62–70.
4. Дон Е. С., Тарасов А. В., Эпштейн О. И. и др. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 52–59.
5. Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н. и др. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 6–10.
6. Пруткина Е. В., Цыбиков Н. Н., Исакова Н. В. и др. Взаимоотношения ферментов нейтрофилов и их ингибиторов в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома на фоне гриппозной пневмонии // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 227–232.
7. Afshar M., Burnham E. L., Joyce C. et al. Injury characteristics and von Willebrand factor for the prediction of acute respiratory distress syndrome

REFERENCES

1. Vasina L.V., Petrishev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regionarnoe Kровоobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 4-15. (In Russ.)
2. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Pathogenesis of acute respiratory syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.)
3. Gritsan A.I., Yaroshetskiy A.I., Vlasenko A.V. et al. Diagnostics and differential treatment of acute respiratory distress syndrome. Clinical recommendations of AICPF. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, vol. 61, no. 1, pp. 62-70. (In Russ.)
4. Don E.S., Tarasov A.V., Epshteyn O.I. et al. Biomarkers in medicine: search, choice, studying and validation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 52-59. (In Russ.)
5. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. et al. New diagnostic candidate molecular biomarkers of acute respiratory distress-syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2014, vol. 10, no. 4, pp. 6-10. (In Russ.)
6. Prutkina E.V., Tsybikov N.N., Isakova N.V. et al. Relations of neutrophiles enzymes and their inhibitors in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome during influenza pneumonia. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 227-232. (In Russ.)
7. Afshar M., Burnham E.L., Joyce C. et al. Injury characteristics and von Willebrand factor for the prediction of acute respiratory distress syndrome in

- in patients with burn injury: Development and Internal Validation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – A1135.
8. Agouridakis P., Kyriakou D., Alexandrakis M. G. et al. The predictive role of serum and bronchoalveolar lavage cytokines and adhesion molecules for acute respiratory distress syndrome development and outcome // *Respir. Res.* – 2002. – Vol. 3. – P. 25–34.
 9. Araújo C. B., de Oliveira Neves F. M., de Freitas D. F. et al. Angiotensin-2 as a predictor of acute kidney injury in critically ill patients and association with ARDS // *Respirology*. – 2019. – Vol. 24, № 4. – P. 345–351.
 10. Bajaj M. S., Tricomi S. M. Plasma levels of the three endothelial-specific proteins von Willebrand factor, tissue factor pathway inhibitor, and thrombomodulin do not predict the development of acute respiratory distress syndrome // *Intens. Care Med.* – 1999. – Vol. 25, № 11. – P. 1259–1266.
 11. Barratt S., Medford A. R., Millar A. B. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Respiration*. – 2014. – Vol. 87, № 4. – P. 329–342.
 12. Bersten A. D., Hunt T., Nicholas T. E. et al. Elevated plasma surfactant protein-B predicts development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 4. – P. 648–652.
 13. Blondonnet R., Constantin J. M., Sapin V. et al. Pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome // *Dis. Markers*. – 2016. – Vol. 2016. – ID 3501373.
 14. Broeckaert F., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker // *Clin. Exp. Allergy*. – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 469–475.
 15. Calfee C. S., Delucchi K., Parsons P. E. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 8. – P. 611–620.
 16. Calfee C. S., Janz D. R., Bernard G. R. et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies // *Chest*. – 2015. – Vol. 147, № 6. – P. 1539–1548.
 17. Cheng I. W., Ware L. B., Greene K. E. et al. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 1. – P. 20–27.
 18. de Freitas Caires N., Gaudet A., Portier L. et al. Endocan, sepsis, pneumonia and acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 280–290.
 19. Determann R. M., Royakkers A. A., Haitsma J. J. et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients // *BMC Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 6–15.
 20. Famous K. R., Delucchi K., Ware L. B. et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 3. – P. 331–338.
 21. Forel J. M., Guervilly C., Hraiech S. et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation // *Intens. Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 1–11.
 22. Fremont R. D., Koyama T., Calfee C. S. et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis // *J. Trauma*. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 1121–1127.
 23. Greene K. E., Ye S., Mason R. J. et al. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at risk patients // *Chest*. – 1999. – Vol. 116, № 1. – P. 90–91.
 24. Hergueter A. H., Nguyen K., Owen C. A. Matrix metalloproteinases: all the RAGE in the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2011. – Vol. 300, № 4. – P. 512–515.
 25. Hsu A. T., Barrett C. D., DeBusk G. M. et al. Kinetics and role of plasma matrix metalloproteinase-9 expression in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *Shock*. – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 128–136.
 26. Hui L., Zhang X., An X. et al. Higher serum procalcitonin and IL-6 levels predict worse diagnosis for acute respiratory distress syndrome patients with multiple organ dysfunction // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2017. – Vol. 10, № 7. – P. 7401–7407.
 27. Jabaudon M., Berthelin P., Pranal T. et al. Receptor for advanced glycation end-products and ARDS prediction: a multicentre observational study // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2603–2614.
 28. Katayama M., Ishizaka A., Sakamoto M. et al. Laminin gamma2 fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury // *Intens. Care Med.* – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 479–486.
 29. Kondo T., Hattori N., Ishikawa N. et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 32–39.
 - patients with burn injury: Development and Internal Validation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 197, A1135.
 8. Agouridakis P., Kyriakou D., Alexandrakis M.G. et al. The predictive role of serum and bronchoalveolar lavage cytokines and adhesion molecules for acute respiratory distress syndrome development and outcome. *Respir. Res.*, 2002, vol. 3, pp. 25-34.
 9. Araújo C.B., de Oliveira Neves F.M., de Freitas D.F. et al. Angiotensin-2 as a predictor of acute kidney injury in critically ill patients and association with ARDS. *Respirology*, 2019, vol. 24, no. 4, pp. 345-351.
 10. Bajaj M.S., Tricomi S.M. Plasma levels of the three endothelial-specific proteins von Willebrand factor, tissue factor pathway inhibitor, and thrombomodulin do not predict the development of acute respiratory distress syndrome. *Intens. Care Med.*, 1999, vol. 25, no. 11, pp. 1259-1266.
 11. Barratt S., Medford A.R., Millar A.B. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respiration*, 2014, vol. 87, no. 4, pp. 329-342.
 12. Bersten A.D., Hunt T., Nicholas T.E. et al. Elevated plasma surfactant protein-B predicts development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 164, no. 4, pp. 648-652.
 13. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V. et al. Pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis. Markers*, 2016, vol. 2016, ID 3501373.
 14. Broeckaert F., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, vol. 30, no. 4, pp. 469-475.
 15. Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.*, 2014, vol. 2, no. 8, pp. 611-620.
 16. Calfee C.S., Janz D.R., Bernard G.R. et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest*, 2015, vol. 147, no. 6, pp. 1539-1548.
 17. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E. et al. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 1, pp. 20-27.
 18. de Freitas Caires N., Gaudet A., Portier L. et al. Endocan, sepsis, pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 280-290.
 19. Determann R.M., Royakkers A.A., Haitsma J.J. et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm. Med.*, 2010, vol. 10, no. 1, pp. 6-15.
 20. Famous K.R., Delucchi K., Ware L.B. et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 3, pp. 331-338.
 21. Forel J.M., Guervilly C., Hraiech S. et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, no. 1, pp. 1-11.
 22. Fremont R.D., Koyama T., Calfee C.S. et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J. Trauma*, 2010, vol. 68, no. 5, pp. 1121-1127.
 23. Greene K.E., Ye S., Mason R.J. et al. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at risk patients. *Chest*, 1999, vol. 116, no. 1, pp. 90-91.
 24. Hergueter A.H., Nguyen K., Owen C.A. Matrix metalloproteinases: all the RAGE in the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2011, vol. 300, no. 4, pp. 512-515.
 25. Hsu A. T., Barrett C. D., DeBusk G. M. et al. Kinetics and role of plasma matrix metalloproteinase-9 expression in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Shock*, 2015, vol. 44, no. 2, pp. 128-136.
 26. Hui L., Zhang X., An X. et al. Higher serum procalcitonin and IL-6 levels predict worse diagnosis for acute respiratory distress syndrome patients with multiple organ dysfunction. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2017, vol. 10, no. 7, pp. 7401-7407.
 27. Jabaudon M., Berthelin P., Pranal T. et al. Receptor for advanced glycation end-products and ARDS prediction: a multicentre observational study. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 2603-2614.
 28. Katayama M., Ishizaka A., Sakamoto M. et al. Laminin gamma2 fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury. *Intens. Care Med.*, 2010, vol. 36, no. 3, pp. 479-486.
 29. Kondo T., Hattori N., Ishikawa N. et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir. Res.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 32-39.

30. Kovačević P, Dragić S., Vidović J. et al. Serum levels of nitric oxide as a predictor of survival in acute respiratory distress syndrome caused by H1N1 pneumonia? // *Signa vitae*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 63–73.
31. Lai T.S., Cai S.X., Guo Z.H. Serum and lung endothelin-1 increased in a canine model of ventilator-induced lung injury // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2010. – Vol. 123, № 8. – P. 1021–1027.
32. Lin J., Zhang W., Wang L. et al. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – e22262.
33. Máca, J., Jor O., Holub M. et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review // *Respir. Care*. – 2017. – Vol. 62, № 1. – P. 113–122.
34. Matthay M. A., Zemans R. L., Zimmerman G. A. et al. Acute respiratory distress syndrome // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 18–30.
35. McClintock D. E., Starcher B., Eisner M. D. et al. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, № 4. – P. 566–571.
36. Millar F. R., Summers C., Griffiths M. J. et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 462–473.
37. Nakashima T., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. Circulating KL-6/MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome // *J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 263, № 4. – P. 432–439.
38. Ozolina A., Sarkele M., Sabelnikovs O. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study // *Front Med (Lausanne)*. – 2016. – Vol. 28, № 3. – ID 64.
39. Park J., Pabon M., Choi A. M. K. et al. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 204–211.
40. Reilly J. P., Wang F., Jones T. K. et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 11. – P. 1849–1858.
41. Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J. et al. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 26–30.
42. Sittipunt C., Steinberg K. P., Ruzinski J. T. et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 503–510.
43. Smart L., Bosio E., Macdonald S. P. J. et al. Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan // *J. Crit. Care*. – 2018. – Vol. 47. – P. 93–98.
44. Spadaro S., Park M., Turrini C. et al. Biomarkers for acute respiratory distress syndrome and prospects for personalised medicine // *J. Inflamm. (Lond)*. – 2019. – Vol. 16. – P. 1–11.
45. Swaroopa D., Bhaskar K., Mahathi T. et al. Association of serum interleukin-6, interleukin-8, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score with clinical outcome in patients with acute respiratory distress syndrome // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 20, № 9. – P. 518–525.
46. Voiriot G., Razazi K., Amsellem V. et al. Interleukin-6 displays lung anti-inflammatory properties and exerts protective hemodynamic effects in a double-hit murine acute lung injury // *Respir. Res.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 64–78.
47. Ware L. B., Fang X., Matthay M. A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 3. – P. 514–521.
48. Ware L. B., Koyama T., Zhao Z. et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – R253.
49. Ware L. B., Zhao Z., Koyama T. et al. Derivation and validation of a two-biomarker panel for diagnosis of ARDS in patients with severe traumatic injuries // *Trauma Surg. Acute Care Open*. – 2017. – Vol. 2, № 1. – e000121.
50. Xu W., Song Y. Biomarkers for patients with trauma associated acute respiratory distress syndrome // *Mil. Med. Res.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 25–32.
30. Kovačević P, Dragić S., Vidović J. et al. Serum levels of nitric oxide as a predictor of survival in acute respiratory distress syndrome caused by H1N1 pneumonia? // *Signa Vitae*, 2015, vol. 10, no. 1, pp. 63-73.
31. Lai T.S., Cai S.X., Guo Z.H. Serum and lung endothelin-1 increased in a canine model of ventilator-induced lung injury. *Chin. Med. J. (Engl)*., 2010, vol. 123, no. 8, pp. 1021-1027.
32. Lin J., Zhang W., Wang L. et al. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2018, vol. 32, no. 2, e22262.
33. Máca, J., Jor O., Holub M. et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir. Care*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 113-122.
34. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 18-30.
35. McClintock D.E., Starcher B., Eisner M.D. et al. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 4, pp. 566-571.
36. Millar F.R., Summers C., Griffiths M.J. et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 5, pp. 462-473.
37. Nakashima T., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. Circulating KL-6/MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome. *J. Intern. Med.*, 2008, vol. 263, no. 4, pp. 432-439.
38. Ozolina A., Sarkele M., Sabelnikovs O. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Front Med (Lausanne)*, 2016, vol. 28, no. 3, ID 64.
39. Park J., Pabon M., Choi A.M.K. et al. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts. *BMC Pulm. Med.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 204-211.
40. Reilly J.P., Wang F., Jones T.K. et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 11, pp. 1849-1858.
41. Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J. et al. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 26-30.
42. Sittipunt C., Steinberg K.P., Ruzinski J.T. et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 163, no. 2, pp. 503-510.
43. Smart L., Bosio E., Macdonald S.P.J. et al. Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan. *J. Crit. Care*, 2018, vol. 47, pp. 93-98.
44. Spadaro S., Park M., Turrini C. et al. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J. Inflamm. (Lond)*., 2019, vol. 16, pp. 1-11.
45. Swaroopa D., Bhaskar K., Mahathi T. et al. Association of serum interleukin-6, interleukin-8, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score with clinical outcome in patients with acute respiratory distress syndrome. *Indian J. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 20, no. 9, pp. 518-525.
46. Voiriot G., Razazi K., Amsellem V. et al. Interleukin-6 displays lung anti-inflammatory properties and exerts protective hemodynamic effects in a double-hit murine acute lung injury. *Respir. Res.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 64-78.
47. Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2003, vol. 285, no. 3, pp. 514-521.
48. Ware L.B., Koyama T., Zhao Z. et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, no. 5, R253.
49. Ware L.B., Zhao Z., Koyama T. et al. Derivation and validation of a two-biomarker panel for diagnosis of ARDS in patients with severe traumatic injuries. *Trauma Surg. Acute Care Open*, 2017, vol. 2, no. 1, e000121.
50. Xu W., Song Y. Biomarkers for patients with trauma associated acute respiratory distress syndrome. *Mil. Med. Res.*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 25-32.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины» МО РФ,
195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.
Тел./факс: 8 (812) 775-02-41.
E-mail: gniiivm_7@mail.ru

Пугач Виктория Александровна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.

Тюнин Михаил Александрович

кандидат медицинских наук, начальник отдела.

Ильинский Никита Сергеевич

научный сотрудник.

Гоголевский Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, начальник центра.

Чепур Сергей Викторович

доктор медицинских наук, профессор, начальник.

Власов Тимур Дмитриевич

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии с курсом
клинической патофизиологии,
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8.
Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02.
E-mail: tvlasov@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

State Scientific Research Testing Institute
of Military Medicine,
4, Lesoparkovaya St., St. Petersburg, 195043.
Phone/Fax: +7 (812) 775-02-41.
Email: gniiivm_7@mail.ru

Viktoria A. Pugach

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.

Mikhail A. Tyunin

Candidate of Medical Sciences, Head of Department.

Nikita I. Ilinskiy

Researcher.

Aleksandr S. Gogolevskiy

Doctor of Medical Sciences, Head of the Center.

Sergey V. Chepur

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief.

Timur D. Vlasov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Morbid Physiology
Department with Training Course
in Clinical Morbid Physiology,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022
Phone/Fax: +7 (812) 338-78-95, +7 (812) 338-66-02.
Email: tvlasov@yandex.ru



АНАЛЬГЕЗИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ РАСТВОРАМИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

А. А. ВИНОКУРОВА, В. А. РУДНОВ, С. Г. ДУБРОВИН

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

Представлен обзор литературы, посвященной технике длительного введения растворов местных анестетиков в рану после оперативных вмешательств различного хирургического профиля, а также эффективности и безопасности в сравнении с другими методами послеоперационной аналгезии. Сделано заключение, что продленная локальная аналгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков – безопасный и эффективный метод, позволяющий добиться снижения потребления опиоидных и ненаркотических системных анальгетиков, минимизирующий риски развития послеоперационной тошноты, рвоты, кожного зуда, задержки мочеиспускания и других нежелательных явлений, тем самым обеспечивая благоприятные условия для ранней активизации пациентов. Ключевым моментом является техническое исполнение, так как эффективность методики зависит от места постановки катетера, концентрации и скорости инфузии анестетика. Перспективным остается изучение эффективности введения различных концентраций растворов, а также применение адъювантов.

Ключевые слова: местные анестетики, длительная аналгезия раны, послеоперационная аналгезия

Для цитирования: Винокурова А. А., Руднов В. А., Дубровин С. Г. Анальгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 47-55. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55

ANALGESIA OF POST-OPERATIVE WOUND WITH LOCAL ANESTHETICS

A. A. VINOKUROVA, V. A. RUDNOV, S. G. DUBROVIN

City Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russian Federation

The article presents the literature review devoted to the method of continuous administration of local anesthetic solutions in wound after various types of surgeries and its efficacy and safety compared to other methods of post-operative analgesia. It has been concluded that continuous infusion of local anesthetics into the post-operative wound is a safe and effective method allowing reducing consumption of opioid and non-narcotic systemic analgesics, minimizing the risk of post-operative nausea, vomit, skin itch, urine retention and other adverse events, thus providing favorable conditions for early activation of patients. Technical aspects are of critical value since the efficacy of this method depends on the place of catheterization, anesthetics concentration and rate of infusion. It is promising to investigate the efficacy of administration of various concentrations of solution and use of adjuvants.

Key words: local anesthetics, continuous analgesia of the wound, post-operative analgesia

For citations: Vinokurova A.A., Rudnov V.A., Dubrovin S.G. Analgesia of post-operative wound with local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 47-55. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-47-55

Важным условием гладкого протекания послеоперационного периода является достаточный уровень аналгезии, позволяющий обеспечить раннюю активизацию пациента, возможность приема пищи и самообслуживания. Классические, хорошо зарекомендовавшие себя методики послеоперационного обезболивания, к сожалению, не лишены недостатков – высокий риск развития осложнений и побочных эффектов, ограниченный контингент пациентов, подходящих для соответствующей методики, необходимость постоянного контроля уровня и глубины анестезии, мониторинга витальных функций. К тому же в нашей стране существуют определенные организационные особенности, из-за которых зачастую сложна в исполнении пациент-контролируемая аналгезия наркотическими препаратами, а использование нейроаксиальных методик ограничено условиями отделения реанимации/палаты интенсивной терапии. Поэтому актуальна тенденция к поиску менее инвазивных, простых в исполнении и безопасных методов аналгезии. В частности, продленная (< 24 ч)/длительная (> 24 ч) локальная анестезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков может быть хорошей альтернативой в тех клинических ситуациях, когда выполнение эпидуральной анестезии (ЭА) невоз-

можно или противопоказано, а высокие дозировки опиоидных анальгетиков нежелательны. Кроме того, ее выполнение представляется более безопасным в сравнении с эпидуральной блокадой.

На сегодняшний день нет унифицированной методики длительной локальной аналгезии (ДЛА). Исследователи предлагают различные варианты катетеров, способов их установки, а также разнообразные схемы введения растворов и адъювантов. Опубликовано уже немало результатов исследований, однако авторами применяется различная методология анестезии и оценки ее эффективности, что делает затруднительным проведение больших метаанализов [19, 24].

Цель обзора: осветить последние тенденции в применении инфузии местных анестетиков в различных областях хирургии и выявить ключевые моменты технического исполнения методики, влияющие на ее эффективность.

Зарождение методики

Альфред Айнхорн в 1904 г. синтезировал и запатентовал прокаин, ставший широко известным под торговым названием «новокаин». Началось его активное применение в клинической практике, изучались самые различные способы и пути введения в организм человека. Вплоть до 40-х годов

прошлого столетия новокаин был золотым стандартом местной анестезии, с которым сравнивали эффективность и токсичность всех местных анестетиков. И сегодня еще новокаин часто остается препаратом выбора в силу доступности и низкой токсичности.

W. Capelle в 1935 г. впервые описал методику инфузии местного анестетика в рану при помощи специального ирригационного аппарата, состоящего из нескольких длинных, тонких изогнутых игл, прикрепленных к трубе [12]. Позднее B. Blades и W. B. Ford (1950) продемонстрировали другой метод, позволяющий снизить потребность в опиоидах, используя тонкий катетер, который устанавливали в торакотомическую рану перед ее ушиванием [9].

В 1972 г. W. N. Samarji описал «новый метод снятия боли», который рекомендовал для послеоперационного обезболивания пациентов с существующими хроническими заболеваниями легких. В его исследование включено 142 пациента, перенесших оперативное вмешательство в области верхнего этажа брюшной полости. Сравнивали внутримышечное введение метадона, ЭА и введение 0,5%-ного раствора бупивакаина во влагалище прямой мышцы живота, уровень боли оценивали по способности пациента сидеть, выполнять глубокие вдохи и кашлять. В результате показано, что в группе бупивакаина было меньше случаев развития инфекции дыхательных путей и уровень анальгезии был более высоким [39].

Также хороший потенциал ДЛА в создании более благоприятных условий для работы дыхательной системы в послеоперационном периоде показан в исследовании J. M. Patel et al. в 1983 г. В двух группах пациентов, перенесших холецистэктомию, сравнивали растворы 0,25%-ного бупивакаина и 0,9%-ного хлорида натрия, которыми однократно инфильтрировали мышцы и подкожные ткани во время ушивания лапаротомной раны. У пациентов, которым вводили раствор бупивакаина, в послеоперационном периоде в меньшей степени снижались объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и жизненная емкость легких (ЖЕЛ), а также ниже была потребность в опиоидах [32]. В 1986 г. I. D. Levack et al. выполнили двойное слепое исследование с участием 50 больных, перенесших холецистэктомию. На протяжении 3 сут после операции пациентам в рану дважды в сутки через катетер вводили раствор 0,5%-ного бупивакаина или физиологический раствор. ЖЕЛ и уровень анальгезии по визуальной аналоговой шкале были значительно выше после инфузии бупивакаина. Введение физиологического раствора также давало анальгетический эффект, однако в этой группе не отмечалось улучшения показателей ЖЕЛ, а потребность в опиоидах была выше [21]. Возможно, некоторый уровень анальгезии, наблюдаемый при введении физиологического раствора, связан с эффектом плацебо.

Затем на протяжении всего XX в. методика введения местных анестетиков в рану получила широкое распространение и во многих исследованиях была признана безопасной и эффективной. Крупный метаанализ, включающий 594 исследования за 1966–2006 гг., окончательно показал, что использование имплантированных в послеоперационную рану катетеров для длительной инфузии местного анестетика уменьшает расход наркотических анальгетиков и снижает количество опиоид-индуцированных побочных эффектов, повышает уровень анальгезии и удовлетворенности пациентов, а также сокращает продолжительность пребывания в стационаре [24].

Применение в различных областях хирургии

Абдоминальная хирургия. Использование методик локальной анальгезии в абдоминальной хирургии является достаточно эффективным. В метаанализе 2018 г., охватывающем 2 283 исследования (29 из них были рандомизированными контролируемые испытаниями), сравнивали эффективность ДЛА посредством катетеров, установленных подкожно либо предбрюшинно. Оказалось, что предбрюшинные катетеры обеспечивают лучший уровень анальгезии, сравнимый с ЭА, снижают потребление опиоидов, обеспечивают высокий уровень удовлетворенности пациента [30]. Большой интерес представляет сравнение ДЛА и ЭА в абдоминальной хирургии. В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 505 пациентов показано, что применение методик длительного введения местных анестетиков в рану позволяет достичь такого же высокого уровня анальгезии, как и при проведении ЭА. В обеих группах не было различий в оценке боли в покое и при движении в первые 24 ч послеоперационного периода, однако было зафиксировано меньше случаев задержки мочеиспускания у пациентов, получавших локальную анальгезию [22].

Бариатрическая хирургия. Пациенты с высоким индексом массы тела представляют для анестезиологов одну из наиболее сложных категорий. В то время как достижение достаточного уровня анальгезии чрезвычайно важно для более гладкого протекания послеоперационного периода, у пациентов этой категории классические методики, такие как ЭА, часто связаны с дополнительными трудностями, а применение опиоидных анальгетиков должно быть минимизировано в связи с высокой опасностью нарушения дыхательных функций, которые часто исходно скомпрометированы. В исследованиях J. L. Symons et al., D.R. Cottam et al. показано значимое снижение потребности в опиоидах у пациентов, перенесших лапароскопическое шунтирование желудка (Roux-en-Y), которым интраперитонеально вводили раствор бупивакаина [14, 44]. В другом исследовании с целью ДЛА при помощи эластомерной помпы из-под мечевидного отростка каудально в обе подреберные области вводили раствор бупивакаина. Более чем в 1,5 раза удалось снизить потребность в

опиоидных препаратах, а уровень анальгезии был сопоставим с пациент-контролируемой анальгезией меperiдином [40].

Колоректальная хирургия. Колоректальные операции представляют собой обширные, травматичные вмешательства, которые ассоциированы с интенсивным болевым синдромом и длительным периодом госпитализации. Хороший уровень анальгезии – это важный аспект для послеоперационного восстановления пациента. ЭА демонстрировала значительно лучшие результаты при активизации пациентов в сравнении с внутривенной пациент-контролируемой анальгезией морфином в первые 48 ч после открытой резекции толстой кишки [10]. Более того, на протяжении последних десятилетий разработано множество протоколов, отвечающих направлению fast-track хирургии, в которых ЭА является одним из ключевых элементов [37]. Тем не менее некоторые клинические ситуации исключают возможность использования ЭА, а в 20–30% случаев не удается достичь удовлетворительного результата ввиду технических проблем, таких как дислокация, окклюзия или перегиб катетера, утечка раствора, частичный или односторонний блок [27]. При этом методики ДЛА отличаются сравнительно низкой частотой (около 1%) технических неудач и отсутствием зарегистрированных случаев системной токсичности [24].

Еще раз подтверждается необходимость более глубокой постановки катетера для проведения ДЛА. Так, продленная анальгезия поверхностных слоев передней брюшной стенки при срединной лапаротомии не показала преимуществ по сравнению с традиционными схемами послеоперационного обезболивания, однако при предбрюшинном расположении катетера продленная инфузия ропивакаина позволяла снизить потребление морфина и снижала время послеоперационного восстановления [7].

Дополнительное преимущество ДЛА также заключается в том, что инфузия местных анестетиков через катетеры, установленные предбрюшинно, снижает частоту послеоперационной диафрагмальной дисфункции [6].

Хорошую эффективность показала инфильтрация раны местным анестетиком в комбинации с блокадой поперечного пространства живота при лапароскопических колоректальных операциях. Снижение потребности в опиоидах ($p = 0,009$) и хорошие показатели восстановления функции кишечника ($p = 0,005$), мочеиспускания ($p = 0,003$), предотвращения послеоперационной тошноты ($p = 0,002$) и возможность раннего начала перорального питания ($p = 0,027$) позволяют рекомендовать данную комбинацию для использования в рамках протоколов fast-track [33].

Урология. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 168 пациентов, перенесших открытую нефрэктомия, оценивали следующую методику: 0,5%-ный раствор ропивакаина вводили между поперечной и косой

мышцами живота до разреза и затем на протяжении первых 48 ч после операции при помощи эластичной помпы. Данная схема позволила снизить интенсивность болевого синдрома в покое и при кашле, потребление морфина в рамках сопутствующей пациент-контролируемой анестезии, частоту возникновения тошноты и рвоты, а также было достигнуто значимое снижение длительности госпитализации и стоимости лечения [16]. При использовании локальной анальгезии после простатэктомии для достижения наилучших результатов большое значение имеет место введения анестетика: так, расположение катетера в мышечном слое предпочтительнее, чем подкожное. В слепом рандомизированном исследовании по окончании чрескожной нефролитотомии раствор ропивакаина вводили в область пункции почки, нефростомический тракт и кожу. Использование данной методики позволило уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить показатели легочной вентиляции в послеоперационном периоде [46].

Онкомаммология. Достаточно много работ, посвященных исследованию применения местных анестетиков в онкомаммологии, однако их сложно сравнивать ввиду разной методологии, используемой авторами. Операции по удалению опухолей молочной железы менее травматичны и менее болезненны по сравнению с радикальной мастэктомией. По данным литературы на данную тематику, можно предположить, что использование продленной локальной анальгезии для послеоперационного обезболивания пациенток, перенесших вмешательство на молочных железах, не столь эффективно, как в других областях хирургии.

В обзоре 2014 г. десяти рандомизированных слепых контролируемых исследований с участием 699 пациенток, которым проводили оперативные вмешательства на молочной железе (как органосохраняющие, так и мастэктомии) шесть исследований продемонстрировали небольшой и короткий, но статистически значимый эффект по снижению оценки боли, а в четырех работах удалось достичь снижения потребления опиоидов в послеоперационном периоде, однако клиническая значимость была невысока [11].

Опубликованный в 2015 г. метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1 150 пациенток по использованию локальной анестезии бупивакаином или ропивакаином в хирургии рака груди лишь подтвердил слабую эффективность ДЛА в этой области. Между экспериментальной и контрольной группами не зафиксировано различий в оценке боли через 1, 12 и 24 ч после операции. Кроме того, не было значимых различий в потреблении анальгетиков. Ни в одном из исследований не отмечено ни одного серьезного осложнения, связанного с фармапрепаратами [45].

Таким образом, использование локальной анальгезии в онкомаммологии имеет мало конкурентных

преимуществ по сравнению с традиционной системой анальгезией, поскольку сами по себе операции на молочной железе не являются высокотравматичными, послеоперационный болевой синдром чаще легко или умеренно выражен, а потребность в наркотических анальгетиках невысока.

Акушерство и гинекология. В акушерстве и гинекологии методика ДЛА используется достаточно широко. По результатам нескольких метаанализов, в том числе А. А. Vamigboye 2009 г., Н. Li 2015 г., S. Bhardwaj 2017 г. у женщин, которым проводили операции кесарева сечения с использованием регионарных методов анестезии и инфильтрацию раны местными анестетиками, потребление морфина в первые 24 ч было ниже, чем в группе плацебо [4, 5, 23].

В исследовании Р. О. Ranta, в котором участвовало 40 пациенток, показано, что в качестве послеоперационного обезбоживания ДЛА 0,25%-ным раствором левобупивакаина в режиме болюсно-гидратации по 10 мл сходна по эффективности с ЭА 0,125%-ным раствором левобупивакаина. Таким образом, авторы отмечают, что введение местных анестетиков в операционную рану может быть отличной альтернативой более инвазивной методике ЭА [34].

Однако эффективность методики зависит от положения катетера. Так, в исследовании М. Reinikainen et al., несмотря на большую продолжительность и достаточно высокую концентрацию вводимого местного анестетика (по окончании операции 10 мл 0,75%-ного раствора ропивакаина болюсно с продолжением инфузии со скоростью 2 мл/ч на протяжении 48 ч) через мультиперфорированный катетер, который был установлен в рану над апоневрозом, не зафиксировано различий в оценках боли и удовлетворенности пациента, не доказано снижения потребления опиоидов между исследуемой и контрольной группами [35].

Хорошие результаты дает методика, применяемая для обезбоживания лапаротомной раны после гинекологических операций, предложенная Н. Lee: при помощи двух катетеров, установленных под апоневрозом, вводили болюс 10 мл 0,75%-ного раствора ропивакаина и затем на протяжении 72 ч 0,5%-ный раствор ропивакаина со скоростью 2 мл/ч через каждый катетер (всего 300 мл, 1 500 мг). После окончания инфузии катетеры легко и безболезненно удаляют без каких-либо осложнений [20].

Эффективность использования ДЛА показана в метаанализе 2016 г., который включал 21 рандомизированное контролируемое исследование (в 11 из них применяли продленную инфузию и в 10 – однократную инфильтрацию). ДЛА статистически значимо снижала потребление опиоидов в первые 24 ч после операции (СР – 9,69 мг в пересчете на эквивалент морфина, 95%-ный ДИ от -14,85 до -4,52). Ниже были оценки уровня боли после 24 ч, но только в группе пациенток, которым катетер был помещен под апоневрозом. Расположе-

ние катетера под апоневрозом, а не над ним, имеет статистически значимую разницу в оценке боли в покое ($p < 0,0001$) и при движении ($p = 0,03$). Однако авторам не удалось выявить влияния ДЛА на продолжительность госпитализации (СР – 0,05 дня; 95%-ный ДИ от -0,10 до 0,01), и не обнаружено статистически значимого снижения частоты тошноты, рвоты, кожного зуда [4].

Весьма эффективным является сочетание ДЛА с блокадой поперечного пространства живота. В четырех исследованиях с участием 175 пациентов показали значимое снижение потребления опиоидов (СР -25,80 мг; 95%-ный ДИ от -50,39 до -5,37) [5].

Ортопедия. В плане обеспечения адекватного контроля боли в послеоперационном периоде особую категорию представляют пациенты с хроническим болевым синдромом, который, в частности, наблюдается при различных заболеваниях позвоночника и крупных суставов. Исследователями из г. Екатеринбурга (Комкин В. А., Жирова Т. А.) показано, что у пациентов данной группы адресная доставка местного анестетика в послеоперационную рану является эффективным методом обезбоживания, а также статистически значимо облегчает достижение психоэмоционального комфорта больного. Показано, что однократная болюсная инфильтрация краев послеоперационной раны 0,5%-ным раствором ропивакаина (20 мл) в конце операции вызвала статистически значимое уменьшение потребности в парентеральном введении тримеперидина в 2 раза ($p = 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Дополнение стандартной схемы мультимодального обезбоживания постоянной инфильтрацией послеоперационной раны 0,5%-ным раствором ропивакаина через U-образный перфорированный катетер статистически значимо улучшило качество обезбоживания в 1-е сут и сопровождалось снижением необходимости во введении тримеперидина, а также уменьшило показатели тревоги и депрессии по госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии HADS.

Кроме того, установлено, что повышение адекватности обезбоживания на фоне применения продленной инфильтрационной анальгезии послеоперационной раны в течение 1-х сут после хирургического вмешательства сочетается со снижением уровня провоспалительного цитокина IL-6 в крови и увеличением концентрации противовоспалительного медиатора рецепторного антагониста IL-1 [2].

Также в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 96 пациентов 2018 г., проведенном в Италии, отмечается, что дополнительная инфильтрация раны местными анестетиками позволяет улучшить качество обезбоживания и создать хорошие условия для послеоперационной реабилитации пациентов, которым проведено эндопротезирование тазобедренного сустава. Посредством электронной помпы через мультиперфорированный катетер к суставу подавался 0,2%-ный раствор левобупивакаина – 300 мл (физиологический раствор

хлорида натрия в контрольной группе). Оценки по шкале боли и потребность в анальгетиках были значительно ниже в исследуемой группе [17].

Техническое исполнение

Выбор анестетика. Наиболее пугающее осложнение, которое в определенной мере сдерживает оперирующих хирургов от использования методов продленной анальгезии, – это развитие инфекции в ране. Предполагается, что катетер, как инородное тело, препятствует нормальному заживлению, а вводимый раствор может быть контаминирован или даже представлять собой питательную среду. Однако такие предположения не обоснованы, более того, хорошо доказаны бактериостатический и бактерицидный эффекты местных анестетиков [31, 38]. По силе антимикробного действия наиболее эффективными являются лидокаин, бупивакаин и прилокаин; рацемический бупивакаин эффективнее левобупивакаина; не обладает антимикробным действием ропивакаин [40]. Коммерческие препараты, такие как ксилокаин, маркаин, обладают более выраженной антибактериальной активностью за счет входящих в их состав консервантов, которые имеют слабый бактериостатический эффект [31]. В метаанализе S. S. Liu et al. показано, что использование катетеров для ДЛА не увеличивает риска развития раневой инфекции. Так, частота возникновения инфекционных осложнений была примерно одинаковая в исследуемой (0,7%) и контрольной (1,2%) группах [24].

Бупивакаин тем временем продемонстрировал в экспериментах на животных хондротоксический эффект [18]. Миотоксический эффект также хорошо доказан и воспроизводим *in vitro*, однако описано всего несколько случаев клинически значимой миопатии и мионекроза после продленных периферических блокад и инфильтраций ран [3, 50].

При исследовании фармакокинетики местных анестетиков доказана безопасность их использования для продленного орошения ран [36]. О. Н. Corso своей работой продемонстрировал безопасность следующей методики: после лапаротомии по поводу колоректального рака через два раневых катетера вводили болюс 10 мл 0,2%-ного раствора ропивакаина с последующей инфузией 0,2%-ного раствора ропивакаина со скоростью 5 мл/ч при помощи эластомерной помпы. При такой схеме введения

плазменная концентрация ропивакаина всегда была ниже уровня токсичности на протяжении 96 ч [13]. В одном из крупнейших метаанализов, включающем 594 исследования с участием 2 141 пациента, не зафиксировано ни одного случая жизнеугрожающей системной токсичности [24].

Максимальные дозировки местных анестетиков по данным государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 01.08.2018 г.) представлены в таблице [1].

Адьюванты. Одним из наиболее широко используемых адьювантов является адреналин, он увеличивает продолжительность действия местных анестетиков, что с успехом используется в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, где практикуется однократное введение анестетика. К тому же за счет вазоконстрикторного эффекта адреналина удается снизить кровотоочивость обильно васкуляризованных тканей.

Другая группа препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в качестве адьювантов, – это альфа-2-адреномиметики, в частности клонидин и дексметомидин. Они хорошо потенцируют действие местных анестетиков, не влияют на заживление раны [25]. В сравнении с растворами чистых анестетиков, добавление дексметомидина в качестве адьюванта более чем на 70% уменьшает потребность в опиоидах [43]. По эффективности снижения потребности в дополнительной анальгезии наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами дексметомидин уступает кетамину, но превосходит трамадол [28, 29]. В современных исследованиях он подтверждает свою эффективность и безопасность при операциях самого широкого профиля, в том числе акушерско-гинекологических [8, 29, 41, 43]. При применении после операции кесарева сечения побочных эффектов не зарегистрировано [8].

Также хорошим синергизмом обладают растворы глюкокортикостероидов [15, 47].

В обзор А. А. Vamigboye включено несколько небольших исследований, касающихся эффективности адьювантов местных анестетиков при использовании ДЛА после операции кесарева сечения. Так, раствор местных анестетиков в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами снижал потребление морфина (СР -7,40 мг;

Таблица. Режим дозирования основных местных анестетиков

Table. Dosing of main local anesthetics

Международное непатентованное название (МНН)	Максимальная разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг	Максимальная доза для продленного обезболивания, мг/ч
Бупивакаин	50	400	
Левобупивакаин	50	400	18,75
Ропивакаин	300	800	28
Лидокаин	300/400 (в зависимости от фарм. производителя), 600 – при добавлении эпинефрина (0,1% – 0,1 мл на 20 мл 2% лидокаина)	повторное введение максимальной дозы не ранее чем через 90 мин; повторное введение в течение 24 ч не рекомендуется	

95%-ный ДИ от -9,58 до -5,22), но не выявлено преимуществ от добавления к раствору местного анестетика опиоидов или кетамина [5].

Однако следует обратить внимание на особенности регистрации потенциальных адъювантов. Так, раствор кетамина зарегистрирован в РФ только для внутривенного и внутримышечного введения. Дексаметазон разрешен для внутривенного, внутримышечного, локального введения. В инструкции по применению дексмететомидина не указаны другие пути введения, кроме внутривенного. Клонидин также разрешено вводить только внутривенно [1].

Выбор катетера и его местоположение. Крайне мало исследований, доказывающих преимуществ какого-либо определенного вида катетеров. Мультиперфорированные катетеры кажутся более предпочтительными для обезболивания лапаротомных ран [42]. Более важным является способность инфузионного насоса или помпы создавать достаточно высокое давление, необходимое для подачи анестетика через максимальное количество отверстий. Также при низкой скорости инфузии (< 5 мл/ч) высока вероятность того, что анестетик будет изливаться преимущественно из проксимальных отверстий катетера, что ведет к снижению анальгетического эффекта и неудовлетворительным результатам применения методики [19, 26].

Ключевое значение для успешного послеоперационного обезболивания методом ДЛА имеет положение катетера. По мнению большинства авторов, только катетеры, установленные под апоневрозом или предбрюшинно, имеют положительный клинический эффект [4, 7, 16, 35, 36]. Парietaльная брюшина имеет хорошую соматическую иннервацию, которая обеспечивается за счет нервных волокон, идущих к соответствующим поверхностным слоям, мышцам и коже. При раздражении париетальной брюшины мышцы в этой области рефлекторно сокращаются, вызывая напряжение и даже ригидность брюшной стенки. Висцеральная брюшина получает вегетативную иннервацию посредством нервов, идущих к внутренним органам (блуждающий и спланхнические нервы). Раздражение висцеральной брюшины (натяжение) вызывает плохо локализуемое ощущение дискомфорта, кардиальные и вазомоторные рефлекторные реакции, что обычно ассоциировано с сильным эмоциональным ответом. Вероятно, поэтому местный анестетик, введенный

предбрюшинно, блокирует ноцицептивные афферентные импульсы со стороны фасции мышц брюшной стенки и брюшины, которые повреждаются во время лапаротомии и обуславливают послеоперационную боль и первичную механическую гипералгезию [49]. Таким образом можно объяснить недостаточно эффективную локальную анестезию при введении анестетиков в подкожный слой, при котором блокируется только ноцицептивные афферентные импульсы от кожи. Авторы исследований акцентируют внимание на необходимости глубокой установки катетеров для ДЛА после простатэктомии, открытой нефрэктомии, кесарева сечения, колопроктологических операций [7, 16, 48]. Дополнительное преимущество ДЛА также заключается в том, что инфузия местных анестетиков через катетеры, установленные предбрюшинно, снижает частоту послеоперационной диафрагмальной дисфункции [6].

Заключение

Продленная локальная анальгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков – безопасный и эффективный метод, позволяющий добиться снижения потребления опиоидных и ненаркотических системных анальгетиков, минимизирует риски развития послеоперационной тошноты, рвоты, кожного зуда, задержки мочеиспускания и других нежелательных явлений, тем самым обеспечивая благоприятные условия для ранней активизации пациентов. Многочисленные метаанализы демонстрируют успешное применение ДЛА после абдоминальных, колопроктологических, урологических, акушерско-гинекологических операций. Ее ключевым моментом является техническое исполнение, так как от места постановки катетера, концентрации и скорости введения анестетика будет зависеть эффективность методики. Так, большинство авторов считают наиболее эффективным введение нагрузочной дозы концентрированного препарата, а затем продленную инфузию менее концентрированного раствора местного анестетика со скоростью не менее 5 мл/ч через мультиперфорированные катетеры, установленные в глубокие слои брюшной стенки. Перспективным остается изучение эффективности введения различных концентраций растворов, а также применение адъювантов.

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. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] По состоянию на 01.08.2018. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
2. Комкин В. А. Обоснование выбора обезболивания после операций на позвоночнике и крупных суставах нижних конечностей с позиций психоэмоционального статуса пациента: Дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2015. – С. 11–19.

REFERENCES

1. State Register of Medications. (Epub.) Accessed as of 01.08.2018 Available: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (In Russ.)
2. Komkin V.A. Obosnovanie vybora obezbolivaniya posle operatsiy na pozvonochnike i krupnykh sustavakh nizhnikh konechnostey s pozitsiy psikhoeemotsionalnogo statusa patsienta. Diss. kand. med. nauk. [Rationale for the choice of pain relief after

3. Романов Б. К., Переверзев А. П., Миронов А. Н. и др. Миотоксичность местных анестетиков // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 18–22.
4. Adesope O., Ituk U., Habib A. S. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 731–742.
5. Bamigboye A. A., Hofmeyr G. J. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief // *The Cochrane database of systematic reviews.* – 2009. – CD006954.
6. Beaussier M., ElAyoubi H., Rollin M., Parc Y. et al. Parietal analgesia decreases postoperative diaphragm dysfunction induced by abdominal surgery // *Region. Anesth. Pain Med.* – 2009. – Vol. 34. – P. 393–397.
7. Beaussier M., ElAyoubi H., Schiffer E. et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107. – P. 461–468.
8. Bhardwaj S., Devgan S., Sood D. et al. Comparison of local wound infiltration with ropivacaine alone or ropivacaine plus dexmedetomidine for postoperative pain relief after lower segment cesarean section // *Anesth. Essays Research.* – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 940–945.
9. Blades B., Ford W. B. A method for control of postoperative pain // *Surg. Gynecol. Obstetrics.* – 1950. – Vol. 91. – P. 524–526.
10. Block B. M., Liu S. S., Rowlingson A. J. et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, № 18. – P. 2455–2463.
11. Byager N., Hansen M. S., Mathiesen O. et al. The analgesic effect of wound infiltration with local anaesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review // *Acta Anaesthesiol. Scandinavica.* – 2014. – Vol. 58, № 4. – P. 402–410.
12. Capelle W. Die Bedeutung des wundschmerzes und seiner ausschaltung für den ablauf der atmung bei laparotomierten // *Deutsche zeitschrift für chirurgie.* – 1935. – Vol. 246. – P. 466.
13. Corso O. H., Morris R. G., Hewitt P. J. et al. Safety of 96-hour incision-site continuous infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after bowel cancer resection // *Therap. Drug Monitor.* – 2007. – Vol. 29. – P. 57–63.
14. Cottam D. R., Fisher B., Atkinson J. et al. A randomized trial of bupivacaine pain pumps to eliminate the need for patient controlled analgesia pumps in primary laparoscopic Roux-Y gastric bypass // *Obes. Surgery.* – 2007. – Vol. 17. – P. 595–600.
15. Edomwonyi N. P., Osazuwa M. O., Iribhogbe O. I. et al. Postoperative analgesia using bupivacaine wound infiltration with intravenous tramadol or dexamethasone following obstetric spinal anaesthesia // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 20, № 12. – P. 1584–1589.
16. Forastiere E., Sofra M., Giannarelli D. et al. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by an On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy // *Brit. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101. – P. 841–847.
17. Fusco P., Cofini V., Petrucci E. et al. Continuous wound infusion and local infiltration analgesia for postoperative pain and rehabilitation after total hip arthroplasty // *Minerva Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 84, № 5. – P. 556–564.
18. Gomoll A. H., Kang R. W., Williams J. M. et al. Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: an experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder // *Arthroscopy.* – 2006. – Vol. 22. – P. 813–819.
19. Hansen B., Lascelles B. D., Thomson A. et al. Variability of performance of wound infusion catheters // *Veterinar. Anaesth. Analgesia.* – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 308–315.
20. Lee B., Kim K., Ahn S. et al. Continuous wound infiltration system for postoperative pain management in gynecologic oncology patients // *Archiv. Gynecol. Obstetrics.* – 2017. – Vol. 295, № 5. – P. 1219–1226.
21. Levack I. D., Holmes J. D., Robertson G. S. Abdominal wound perfusion for the relief of postoperative pain // *Brit. J. Anaesth.* – 1986. – Vol. 58. – P. 615–619.
22. Li H., Chen R., Yang Z. et al. Comparison of the postoperative effect between epidural anesthesia and continuous wound infiltration on patients with open surgeries: A meta-analysis // *J. Clin. Anesthesia.* – 2018. – Vol. 51. – P. 20–31.
23. Li X., Zhou M., Shi X. et al. Local anaesthetic wound infiltration used for caesarean section pain relief: a meta-analysis // *Internat. J. Clin. Experiment. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 10213–10224.
24. Liu S. S., Richman J. M., Thrilby R. C. et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials // *J. Amer. College Surgeons.* – 2006. – Vol. 203, № 6. – P. 914–932.
- the surgery on spine and large joints of lower extremities from the position of the psychoemotional state of the patient. *Cand. Diss.*, Yekaterinburg, 2015, pp. 11–19.
3. Romanov B.K., Pereverzev A.P., Mironov A.N. et al. Myotoxicity of local anesthetics. *Bezopasnost i Risk Farmakoterapii*, 2014, vol. 1, no. 2, pp. 18–22. (In Russ.)
4. Adesope O., Ituk U., Habib A.S. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis. *J. Anaesthesiol.*, 2016, vol. 33, no. 10, pp. 731–742.
5. Bamigboye A.A., Hofmeyr G.J. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009, CD006954.
6. Beaussier M., ElAyoubi H., Rollin M., Parc Y. et al. Parietal analgesia decreases postoperative diaphragm dysfunction induced by abdominal surgery. *Region. Anesth. Pain Med.*, 2009, vol. 34, pp. 393–397.
7. Beaussier M., ElAyoubi H., Schiffer E. et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*, 2007, vol. 107, pp. 461–468.
8. Bhardwaj S., Devgan S., Sood D. et al. Comparison of local wound infiltration with ropivacaine alone or ropivacaine plus dexmedetomidine for postoperative pain relief after lower segment cesarean section. *Anesth. Essays Research*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 940–945.
9. Blades B., Ford W.B. A method for control of postoperative pain. *Surg. Gynecol. Obstetrics*, 1950, vol. 91, pp. 524–526.
10. Block B.M., Liu S.S., Rowlingson A.J. et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, vol. 290, no. 18, pp. 2455–2463.
11. Byager N., Hansen M.S., Mathiesen O. et al. The analgesic effect of wound infiltration with local anaesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scandinavica*, 2014, vol. 58, no. 4, pp. 402–410.
12. Capelle W. Die Bedeutung des wundschmerzes und seiner ausschaltung für den ablauf der atmung bei laparotomierten. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 1935, vol. 246, pp. 466.
13. Corso O.H., Morris R.G., Hewitt P.J. et al. Safety of 96-hour incision-site continuous infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after bowel cancer resection. *Therap. Drug Monitor.*, 2007, vol. 29, pp. 57–63.
14. Cottam D.R., Fisher B., Atkinson J. et al. A randomized trial of bupivacaine pain pumps to eliminate the need for patient controlled analgesia pumps in primary laparoscopic Roux-Y gastric bypass. *Obes. Surgery*, 2007, vol. 17, pp. 595–600.
15. Edomwonyi N.P., Osazuwa M.O., Iribhogbe O.I. et al. Postoperative analgesia using bupivacaine wound infiltration with intravenous tramadol or dexamethasone following obstetric spinal anaesthesia. *Niger. J. Clin. Pract.*, 2017, vol. 20, no. 12, pp. 1584–1589.
16. Forastiere E., Sofra M., Giannarelli D. et al. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by an On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy. *Brit. J. Anaesth.*, 2008, vol. 101, pp. 841–847.
17. Fusco P., Cofini V., Petrucci E. et al. Continuous wound infusion and local infiltration analgesia for postoperative pain and rehabilitation after total hip arthroplasty. *Minerva Anesthesiol.*, 2018, vol. 84, no. 5, pp. 556–564.
18. Gomoll A.H., Kang R.W., Williams J.M. et al. Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: an experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder. *Arthroscopy*, 2006, vol. 22, pp. 813–819.
19. Hansen B., Lascelles B.D., Thomson A. et al. Variability of performance of wound infusion catheters. *Veterinar. Anaesth. Analgesia*, 2013, vol. 40, no. 3, pp. 308–315.
20. Lee B., Kim K., Ahn S. et al. Continuous wound infiltration system for postoperative pain management in gynecologic oncology patients. *Archiv. Gynecol. Obstetrics*, 2017, vol. 295, no. 5, pp. 1219–1226.
21. Levack I.D., Holmes J.D., Robertson G.S. Abdominal wound perfusion for the relief of postoperative pain. *Brit. J. Anaesth.*, 1986, vol. 58, pp. 615–619.
22. Li H., Chen R., Yang Z. et al. Comparison of the postoperative effect between epidural anesthesia and continuous wound infiltration on patients with open surgeries: A meta-analysis. *J. Clin. Anesthesia*, 2018, vol. 51, pp. 20–31.
23. Li X., Zhou M., Shi X. et al. Local anaesthetic wound infiltration used for caesarean section pain relief: a meta-analysis. *Internat. J. Clin. Experiment. Med.*, 2015, vol. 8, no. 6, pp. 10213–10224.
24. Liu S.S., Richman J.M., Thrilby R.C. et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J. Amer. College Surgeons*, 2006, vol. 203, no. 6, pp. 914–932.

25. Luan H., Zhu P., Zhang X. et al. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine for wound infiltration in patients undergoing open gastrectomy: A prospective randomized controlled trial // *Med. Baltimore*. – 2017. – Vol. 96, № 38. – P. e7950.
26. McAtamney D., O'Hare C., Fee J. P. An in vitro evaluation of flow from multihole epidural catheters during continuous infusion with four different infusion pumps // *Anaesthesia*. – 1999. – Vol. 54, № 7. – P. 664–669.
27. McLeod G. A., Davies H., Munnoch N. et al. Postoperative pain relief using thoracic epidural analgesia: outstanding success and disappointing failures // *Anaesthesia*. – 2001. – Vol. 56. – P. 75–81.
28. Mitra S., Purohit S., Sharma M. Postoperative analgesia after wound infiltration with tramadol and dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine for lumbar discectomies: a randomized-controlled clinical trial // *J. Neurosurgical Anesth.* – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 433–438.
29. Mohamed S. A., Sayed D. M., El Sherif F. A. et al. Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial // *Europ. J. Pain*. – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 951–960.
30. Mungroop T. H., Bond M. J., Lirk P. et al. Preperitoneal or subcutaneous wound catheters as alternative for epidural analgesia in abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis // *Ann. Surgery*. – 2019. – Vol. 269, № 2. – P. 252–260.
31. Noda H., Saionji K., Miyazaki T. et al. Antibacterial activity of local anesthetics // *Japanese J. Anesthesiol.* – 1990. – Vol. 39, № 8. – P. 994–1001.
32. Patel J. M., Lanzafame R. J., Williams J. S. et al. The effect of incisional infiltration of bupivacaine hydrochloride upon pulmonary functions, atelectasis and narcotic need following elective cholecystectomy // *Surg. Gynecol. Obstetrics*. – 1983. – Vol. 157. – P. 338–340.
33. Pedrazzani C., Menestrina N., Moro M. et al. Local wound infiltration plus transversus abdominis plane (TAP) block versus local wound infiltration in laparoscopic colorectal surgery and ERAS program // *Surgic. Endoscopy*. – 2016. – Vol. 30, № 11. – P. 5117–5125.
34. Ranta P. O., Ala-Kokko T. I., Kukkonen J. E. et al. Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomized clinical study // *Internation. J. Obstetric Anesthesia*. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 189–194.
35. Reinikainen M., Syväoja S., Hara K. Continuous wound infiltration with ropivacaine for analgesia after caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 973–979.
36. Riff C., Guilhaumou R., Marsot A. et al. Ropivacaine wound infiltration for pain management after breast cancer mastectomy: a population pharmacokinetic analysis // *Clin. Pharmacol. Drug Development*. – 2018. – Vol. 7, № 8. – P. 811–819.
37. Rigg J. R., Jamrozik K., Myles P. S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, № 9314. – P. 1276–1282.
38. Sakuragi T., Ishino H., Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus* // *Regional Anesthesia*. – 1996. – Vol. 21. – P. 239–242.
39. Samarji W. N. Rectus sheath analgesia in the control of postoperative abdominal pain and its influence on pulmonary function and complication. Proceedings of the 5th Congress Anaesthesiology. – 1972. – Kyoto, Japan. – P. 56.
40. Scott N. B. Wound infiltration for surgery // *Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 1. – P. 67–75.
41. Singh S., Prasad C. Post-operative analgesic effect of dexmedetomidine administration in wound infiltration for abdominal hysterectomy: A randomised control study // *Indian J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 61, № 6. – P. 494–498.
42. Stela M. Quality of analgesia with multi-versus two few-hole catheters in patients after colorectal surgery // *Periodicum biologorum*. – 2011. – Vol. 113, № 2. – P. 213–216.
43. Swati S., Chandrakant P. Post-operative analgesic effect of dexmedetomidine administration in wound infiltration for abdominal hysterectomy: A randomised control study // *Indian J. Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 61, № 6. – P. 494–498.
44. Symons J. L., Kemmeter P. R., Davis A. T. et al. A double-blinded, prospective randomized controlled trial of intraperitoneal bupivacaine in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass // *J. Amer. College of Surgeons*. – 2007. – Vol. 204. – P. 392–398.
45. Tam K. W., Chen S. Y., Huang T. W. et al. Effect of wound infiltration with ropivacaine or bupivacaine analgesia in breast cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Internat. J. Surgery*. – 2015. – Vol. 22. – P. 79–85.
46. Ugras M. Y., Toprak H. I., Gunen H. et al. Instillation of skin, nephrostomy tract, and renal puncture site with ropivacaine decreases pain and improves ventilatory function after percutaneous nephrolithotomy // *J. Endourology*. – 2007. – Vol. 21. – P. 499–503.
25. Luan H., Zhu P., Zhang X. et al. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine for wound infiltration in patients undergoing open gastrectomy: A prospective randomized controlled trial. *Med. Baltimore*, 2017, vol. 96, no. 38, pp. e7950.
26. McAtamney D., O'Hare C., Fee J.P. An in vitro evaluation of flow from multihole epidural catheters during continuous infusion with four different infusion pumps. *Anaesthesia*, 1999, vol. 54, no. 7, pp. 664–669.
27. McLeod G.A., Davies H., Munnoch N. et al. Postoperative pain relief using thoracic epidural analgesia: outstanding success and disappointing failures. *Anaesthesia*, 2001, vol. 56, pp. 75–81.
28. Mitra S., Purohit S., Sharma M. Postoperative analgesia after wound infiltration with tramadol and dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine for lumbar discectomies: a randomized-controlled clinical trial. *J. Neurosurgical Anesth.*, 2017, vol. 29, no. 4, pp. 433–438.
29. Mohamed S.A., Sayed D.M., El Sherif F.A. et al. Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial. *Europ. J. Pain*, 2018, vol. 22, no. 5, pp. 951–960.
30. Mungroop T.H., Bond M.J., Lirk P. et al. Preperitoneal or subcutaneous wound catheters as alternative for epidural analgesia in abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Surgery*, 2019, vol. 269, no. 2, pp. 252–260.
31. Noda H., Saionji K., Miyazaki T. et al. Antibacterial activity of local anesthetics. *Japanese J. Anesthesiol.*, 1990, vol. 39, no. 8, pp. 994–1001.
32. Patel J.M., Lanzafame R.J., Williams J.S. et al. The effect of incisional infiltration of bupivacaine hydrochloride upon pulmonary functions, atelectasis and narcotic need following elective cholecystectomy. *Surg. Gynecol. Obstetrics*, 1983, vol. 157, pp. 338–340.
33. Pedrazzani C., Menestrina N., Moro M. et al. Local wound infiltration plus transversus abdominis plane (TAP) block versus local wound infiltration in laparoscopic colorectal surgery and ERAS program. *Surgic. Endoscopy*, 2016, vol. 30, no. 11, pp. 5117–5125.
34. Ranta P.O., Ala-Kokko T.I., Kukkonen J.E. et al. Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomized clinical study. *Internation. J. Obstetric Anesthesia*, 2010, vol. 15, no. 3, pp. 189–194.
35. Reinikainen M., Syväoja S., Hara K. Continuous wound infiltration with ropivacaine for analgesia after caesarean section: a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2014, vol. 58, no. 8, pp. 973–979.
36. Riff C., Guilhaumou R., Marsot A. et al. Ropivacaine wound infiltration for pain management after breast cancer mastectomy: a population pharmacokinetic analysis. *Clin. Pharmacol. Drug Development*, 2018, vol. 7, no. 8, pp. 811–819.
37. Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9314, pp. 1276–1282.
38. Sakuragi T., Ishino H., Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Regional Anesthesia*, 1996, vol. 21, pp. 239–242.
39. Samarji W.N. Rectus sheath analgesia in the control of postoperative abdominal pain and its influence on pulmonary function and complication. Proceedings of the 5th Congress Anaesthesiology. 1972, Kyoto, Japan, pp. 56.
40. Scott N.B. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia*, 2010, vol. 1, pp. 67–75.
41. Singh S., Prasad C. Post-operative analgesic effect of dexmedetomidine administration in wound infiltration for abdominal hysterectomy: A randomised control study. *Indian J. Anaesth.*, 2017, vol. 61, no. 6, pp. 494–498.
42. Stela M. Quality of analgesia with multi-versus two few-hole catheters in patients after colorectal surgery. *Periodicum Biologorum*, 2011, vol. 113, no. 2, pp. 213–216.
43. Swati S., Chandrakant P. Post-operative analgesic effect of dexmedetomidine administration in wound infiltration for abdominal hysterectomy: A randomised control study. *Indian J. Anaesthesia*, 2017, vol. 61, no. 6, pp. 494–498.
44. Symons J.L., Kemmeter P.R., Davis A.T. et al. A double-blinded, prospective randomized controlled trial of intraperitoneal bupivacaine in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J. Amer. College of Surgeons*, 2007, vol. 204, pp. 392–398.
45. Tam K.W., Chen S.Y., Huang T.W. et al. Effect of wound infiltration with ropivacaine or bupivacaine analgesia in breast cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Internat. J. Surgery*, 2015, vol. 22, pp. 79–85.
46. Ugras M.Y., Toprak H.I., Gunen H. et al. Instillation of skin, nephrostomy tract, and renal puncture site with ropivacaine decreases pain and improves ventilatory function after percutaneous nephrolithotomy. *J. Endourology*, 2007, vol. 21, pp. 499–503.

47. Ventham N.T., Hughes M., O'Neill S. et al. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery // *Brit. J. Surgery*. – 2013. – Vol. 100, № 10. – P. 1280–1289.
48. Wu C., Partin A., Rowlingson A. J. et al. Efficacy of continuous local anesthetic infusion for postoperative pain after radical retropubic prostatectomy // *Urology*. – 2005. – Vol. 66. – P. 366–370.
49. Zahn P.K., Brennan T.J. Incision-induced changes in receptive field properties of rat dorsal horn neurons // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 91. – P. 772–785.
50. Zink W., Graf B. M. Local anesthetic myotoxicity // *Region. Anesth. Pain Med.* – 2004. – Vol. 29. – P. 333–340.
47. Ventham N.T., Hughes M., O'Neill S. et al. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Brit. J. Surgery*. 2013, vol. 100, no. 10, pp. 1280-1289.
48. Wu C., Partin A., Rowlingson A.J. et al. Efficacy of continuous local anesthetic infusion for postoperative pain after radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 2005, vol. 66, pp. 366-370.
49. Zahn P.K., Brennan T.J. Incision-induced changes in receptive field properties of rat dorsal horn neurons. *Anesthesiology*, 1999, vol. 91, pp. 772-785.
50. Zink W., Graf B.M. Local anesthetic myotoxicity. *Region. Anesth. Pain Med.*, 2004, vol. 29, pp. 333-340.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»,
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.

Винокурова Анна Анатольевна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации № 2.
E-mail: 89089232467@yandex.ru

Руднов Владимир Александрович

доктор медицинских наук, профессор, заместитель
главного врача по службе анестезиологии и реанимации.
Тел.: 8 (343) 266–95–06.
E-mail: vrudnov@mail.ru

Дубровин Сергей Германович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии и реанимации № 2.
Тел.: 8 (343) 297–98–32.
E-mail: sgd6@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE::

City Clinical Hospital no. 40,
189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102.

Anna A. Vinokurova

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 2.
Email: 89089232467@yandex.ru

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Doctor
for Anesthesiology and Intensive Care Service.
Phone: +7 (343) 266–95–06.
Email: vrudnov@mail.ru

Sergey G. Dubrovin

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2.
Phone: +7 (343) 297–98–32.
Email: sgd6@rambler.ru



РАСТВОР АЛЬБУМИНА В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ – ИСТОРИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ?

В. В. КУЛАБУХОВ¹, А. А. КОНКИН², М. Д. УТЕВ³

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», Москва, РФ

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. П. Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

Гипоальбуминемия и гиповолемия являются независимыми факторами риска развития полиорганной недостаточности, основной причиной смерти пациентов, находящихся в критическом состоянии. Применение раствора альбумина человеческого (АЧ) в комплексной инфузионной терапии влияет на оба этих фактора риска. Однако более чем 75-летний опыт применения АЧ медицинским сообществом и многочисленные клинические исследования показали его безопасность, но не привели к единому мнению о клинической эффективности применения. Таким образом, остается вопрос «у каких именно пациентов применение АЧ наиболее целесообразно?». Авторами данного обзора предпринята попытка обобщить накопленные знания о применении растворов альбумина в практике интенсивной терапии.

Ключевые слова: гипоальбуминемия, гиповолемия, септический шок, раствор альбумина, инфузионная терапия

Для цитирования: Кулабухов В. В., Конкин А. А., Утев М. Д. Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии – история продолжается? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 56-64. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64

ALBUMINE SOLUTION AND MODERN CONCEPTS OF INFUSION THERAPY: DOES THE STORY CONTINUE?

V. V. KULABUKHOV¹, A. A. KONKIN², M. D. UTEV³

¹N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital named after V. P. Demikhov, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

³City Clinical Hospital no. 4, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Hypoalbuminemia and hypovolemia are independent risk factors for the development of multiple organ dysfunction, the main cause of death in critically ill patients. The use of a human albumin (HA) solution in complex of the fluid therapy affects both of these risk factors. However, more than 75 years of experience of HA use by the medical community and numerous clinical studies have proved its safety but did not lead to a consensus on the clinical effectiveness of its use. Thus, questions remain, and in which patients the use of HA is most appropriate. The authors of this review attempted to summarize the knowledge accumulated by the medical community on the use of HA in the practice of intensive care.

Key words: Hypoalbuminemia, hypovolemia, septic shock, human albumin solution

For citations: Kulabukhov V.V., Konkina A.A., Utev M.D. Albumine solution and modern concepts of infusion therapy: does the story continue? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 56-64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64

В настоящее время метод внутривенного введения жидкости (англ. fluid resuscitation, инфузионная терапия) является важнейшим в интенсивной терапии критических состояний [30]. Однако когда дело доходит до выбора инфузионного раствора, клиницисты сталкиваются с очень непростой задачей, а именно: какая из имеющихся в его арсенале инфузионных сред окажется наиболее эффективной для данного конкретного пациента, применять ли коллоидные растворы, растворы кристаллоидов или их сочетание [34].

История инфузионной терапии берет свое начало в 1832 г., когда в журнале «The Lancet» была опубликована статья Thomas Latta, в которой он описал свой опыт внутривенной инфузии больным с холерным обезвоживанием раствором, содержащего «...two to three drachms of muriate of soda two scruples of the subcarbonate of soda six pints of water...» (7–10 г натрия хлорида, две щепотки натрия гидрокарбоната и шесть пинт воды...). По результатам нового вида лечения пациентов – инфузионной терапии, Dr. Lewins в письме в «The Lancet» написал: «...это удивительный метод лечения, и я предсказываю, что это приведет к замечательным изменениям и

улучшениям в практике медицины». И он оказался прав [13]. В 1881 г. Albert Landerer впервые применил 0,9%-ный раствор поваренной соли (физиологический раствор, 0,9%-ный раствор NaCl, солевой раствор). Следом за ним в 1882 г. Sydney Ringer с целью обеспечения большей «физиологичности» раствора ввел в рецептуру Albert Landerer хлориды калия и кальция, уменьшив тем самым содержание поваренной соли (раствор Рингера). В 1932 г. Alexis Frank Hartmann отметил, что использование «физиологического» раствора у детей с диабетом усиливает ацидоз и ухудшает прогноз. С целью нивелирования данного эффекта он ввел в раствор Рингера в качестве носителя резервной щелочности лактат (сейчас это растворы «Рингер-лактат», «Хартманна»). Подобные растворы к тому времени получили название «Кристаллоиды» [41].

К началу сороковых годов прошлого столетия накопился определенный опыт внутривенного введения кристаллоидов, плазмы и крови, в том числе и при массовых поражениях. Здесь очень показателен пример успешной реализации этого опыта в 1942 г. при лечении 1 000 пострадавших от пожара в ночном клубе «Cocoanut Grove» (Бостон, США).

Все они получили внутривенную инфузию в составе равных частей плазмы и солевого раствора в объеме 1 000 мл на каждые 10% площади ожога в первые 24 ч после травмы. При этом клиническими индикаторами адекватности проведения инфузионной терапии служили гематокрит, темп диуреза, сывороточный белок и уровень азота мочи [12].

К началу Второй мировой войны медицинское сообщество еще не пришло к единому мнению о механизмах, лежащих в основе развития шока, но уже имело представление о ведущей роли гиповолемии в его патогенезе. Интересно, что еще в 1864 г. немецкий физиолог F. Goltz впервые предположил, что именно потеря внутрисосудистой жидкости (или снижение объема циркулирующей крови – ОЦК), а не уменьшение кислородной емкости может быть главной причиной смерти при геморрагическом шоке [21]. До сегодняшнего дня именно борьба с гиповолемией является основной целью инфузионной терапии при шоке. Ее адекватное проведение позволяет в кратчайшие сроки восполнить до нормальных значений объем ОЦК как «краеугольного камня жизнеобеспечения», ведь, как писал английский врач и основатель современной физиологии Уильям Гарвей (Harvey, 1578–1657), «циркуляция крови обеспечивает ткани питанием» [1].

Начало Второй мировой войны побудило врачей США начать поиск решения задачи лечения шока, вызванного острой кровопотерей, на этапе оказания первой медицинской помощи, практически на поле боя [17]. С использованием растворов кристаллоидов данную задачу решить было очень трудно по понятным причинам: следует отметить и необходимость введения большого объема кристаллоидов, который достаточно трудно доставить на поле боя, и кратковременность эффекта от их введения. Сухую плазму необходимо было разводить водой перед введением, замороженная плазма нуждалась в предварительном размораживании. Все это требовало времени, которого при терапии шока всегда не хватало.

В 1941 г. R. V. Ebert et al. [15] предположили, что добавление к солевому раствору, вводимому внутривенно с целью лечения шока при острой кровопотере, некоей белковой субстанции позволило бы восстановить онкотическое давление и привело бы к увеличению ОЦК. Последний в значительной степени определяется именно природой коллоидов в плазме, причем больше физическими, а не биологическими их свойствами [37]. Одновременно с этим в лаборатории медицинской школы Гарварда (Harvard Medical School) доктором E. J. Cohn был разработан метод получения человеческого альбумина путем фракционирования плазмы [10].

Альбумин – негликолизированный глобулярный белок плазмы крови человека – был открыт еще в конце XVIII в. Он относится к группе простых белков, растворимых в воде и водных растворах солей; его молекула несет отрицательный заряд. Размер молекулы альбумина составляет 3,6 нм, состоит она

из одной полипептидной цепочки 585 аминокислот. Молекулярная масса альбумина равна 66 500 Да. На долю альбумина приходится 55–60% от всех сывороточных белков плазмы крови [32]. Высокая осмотическая активность альбумина объясняется меньшей молекулярной массой и большей степенью гидрофильности по сравнению с γ -глобулинами. Отсюда на долю альбумина приходится 80% всего коллоидно-осмотического давления крови (1 г альбумина определяет 5,5 мм Hg коллоидно-осмотического давления).

Зная физиологическую роль альбумина, J. T. Heyl и C. A. Janeway [22] выбрали именно его в качестве той самой белковой субстанции, которую необходимо добавлять (по предложению R. V. Ebert et al.) к солевому раствору. Отсутствие клинических исследований по применению раствора альбумина и острая необходимость терапии шоковых состояний в условиях военного времени вынудили исследователей изучать физиологические эффекты раствора альбумина человека на добровольцах. Снижение ОЦК в этих опытах вызывалось путем венесекции и кровопотери в объеме 15% ОЦК. Сразу же после кровопотери добровольцам вводили внутривенно 25%-ный раствор альбумина человека, средняя доза которого составляла 30–35 г. Исследования показали, что введение альбумина достаточно быстро увеличивало объем циркулирующей плазмы, при этом каждый грамм альбумина добавлял к объему циркулирующей плазмы от 14 до 24 см³ воды. J. T. Heyl и C. A. Janeway также сделали вывод, что упаковка, содержащая 25 г альбумина, эквивалентна 450 см³ циркулирующей плазмы или 500 см³ цитратной плазмы. Дальнейшее клиническое изучение раствора альбумина, проведенное L. M. Woodruff и S. T. Gibson [51], показало его безопасность и эффективность при травматическом шоке, геморрагии, а также при оперативных вмешательствах и ожоговой травме. L. R. Newhouser и E. L. Lozner [31] определили стандартную упаковку альбумина для армии и флота США, которая представляла собой 25 г альбумина в 100 мл буферного раствора, гарантирующего стабильность препарата при температуре окружающей среды до 50°C.

Таким образом, в 1942 г. были определены методы получения раствора альбумина человеческого, основными показаниями для его внутривенной инфузии стали шок, кровопотеря и ожоговая травма. С этого момента раствор альбумина начал свою более чем 75-летнюю историю как первое биофармацевтическое лекарственное средство, предназначенное для проведения внутривенной коллоидной замещающей терапии при гиповолемии с целью восстановления ОЦК. Успешное применение раствора альбумина в клинике подтолкнуло к поиску и изготовлению искусственных коллоидов [41]. Раствор альбумина дал начало новому направлению в инфузионной терапии – плазмозамещению, стимулировал поиск и открытие искусственных коллоидных растворов для внутривенного введе-

ния, общее название которых «заменители плазмы и других компонентов крови». В 1943 г. был создан «Макродекс» [41], в 1954 г. сотрудниками Центрального НИИ гематологии и переливания крови Е. Л. Розенфельд и И. С. Лукомской был синтезирован «Полиглюкин», в 60-е годы в практику интенсивной терапии вошли инфузионные растворы на основе желатина (отечественный препарат «Желатиноль», импортный – «Гелофузин»), в 70-е годы прошлого столетия – коллоиды на основе гидроксипропилакрахмалов (ГЭК) [30]. Все эти растворы обходились здравоохранению значительно дешевле раствора альбумина при практически такой же способности служить экспандерами плазмы (от англ. Expand – расширять) [2, 23].

Однако сейчас маятник качнулся назад. Сначала растворы ГЭК практически вытеснили декстраны из арсенала врачей-интенсивистов. В 2016 г. C. Moeller et al. [29] опубликовали систематический обзор и метаанализ, в котором показали, что растворы, содержащие желатин, повышают риск анафилактики, острого повреждения почек и кровотечения. На этом основании они предостерегли от их применения до проведения высококачественного рандомизированного контролируемого исследования безопасности растворов желатина. 26 января 2018 г. Европейское агентство лекарственных средств издало директиву ЕМА/35795/2018, которой приостановило применение ГЭК из-за высоких рисков развития осложнений [3]. Это привело к тому, что интенсивистам стало не из чего выбирать растворы-экспандеры для коррекции гиповолемии при кровопотере, сепсисе/септическом шоке, травме и ожоговом шоке. Единственным коллоидом/плазменным экспандером на сегодня остался раствор альбумина человека, раствор, история применения которого в интенсивной терапии очень непростая. Получается, что сегодня, в XXI в., при проведении интенсивной инфузионной терапии мы по-прежнему должны применять растворы, рецептура которых была разработана в конце XIX в.

Как известно, гиповолемия в той или иной степени встречается практически у всех пациентов, находящихся в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом и септическим шоком [23, 47]. В отличие от абсолютной гиповолемии при кровопотере, гиповолемия при сепсисе и септическом шоке обусловлена выходом воды и солей из сосудистого русла в ткани в результате увеличения порозности капилляров, уменьшения количества белков в плазме [6] и перераспределения жидкости. Остающегося объема крови недостаточно для поддержания физиологического напряжения сосудистой стенки, среднего системного давления наполнения, венозного возврата, наполнения сердца и сердечного выброса, артериального давления [35].

Септический шок относится к дистрибутивной (распределительной) форме шока и является наиболее распространенной формой шока среди пациен-

тов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [48]. Проведение адекватной инфузионной терапии позволяет увеличить преднагрузку и сердечный выброс, сохранить транспорт кислорода и тканевую перфузию [41] и тем самым предупредить развитие синдрома полиорганной недостаточности как основной причины смерти пациентов в критическом состоянии [23, 24, 48].

На сегодня все имеющиеся клинические руководства по терапии пациентов с сепсисом и септическим шоком в качестве первой линии интенсивной терапии рекомендуют увеличение ОЦК путем проведения инфузионной терапии [39]. Однако выбор раствора для ее проведения, доказательства эффективности применяемых растворов, объем самой инфузионной терапии до настоящего времени остаются предметом споров [25], а доказательная база большинства существующих рекомендаций по проведению инфузионной терапии – весьма ограниченной. Примером тому могут служить клинические рекомендации Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2016 г., где девять специфических рекомендаций по проведению инфузионной терапии основаны на доказательствах низкого или даже очень низкого качества (англ. low or very low quality of evidence) [35, 39, 52].

Дебаты по поводу «идеальной» жидкости для проведения инфузионной терапии, ведущиеся с 1902 г., продолжают [20, 25]. Все это вызывает затруднения у практического врача, принимающего решение о проведении инфузионной терапии конкретному пациенту. Наиболее ярко это проявляется при необходимости сделать выбор между раствором альбумина, коллоидами и кристаллоидами [11, 44].

С самого начала применения альбумина основными пунктами для критики являлись его безопасность, доступность, стоимость и эффективность. Первые две причины сейчас уже не актуальны, так как за все время применения альбумина не описано каких-либо значительных осложнений. Производство тоже сегодня способно закрыть все клинические потребности [28]. Дебаты продолжают в отношении стоимости и эффективности.

При оценке эффективности растворов альбумина нужно непременно учитывать качество их изготовления. Например, более высокое содержание свободных тиоловых групп свидетельствует о более высоком качестве молекул альбумина, а низкое содержание прекалликреина обеспечивает лучшую переносимость пациентами инфузии альбумина за счет меньшего числа гемодинамических нарушений [28].

Клинические исследования с целью разработки показаний к использованию раствора альбумина были инициированы еще в 70-х годах прошлого столетия [16, 46]. Первая такая попытка предпринята J. L. Tullis в 1977 г., что нашло отражение в его клиническом руководстве по надлежащему применению раствора альбумина [45]. Основными показаниями определены следующие.

1. Шок, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста; осложненное течение после хирургических вмешательств и пациенты с бактериемией (сепсис), почечной недостаточностью, печеночной комой и острой сердечно-сосудистой недостаточностью, когда гипоальбуминемия может служить отягощающим фактором. В этом случае рекомендовано введение 5%-ного раствора альбумина; 20%-ный раствор альбумина рекомендовано вводить вместе с растворами кристаллоидов при снижении онкотического давления.

2. Ожоговый шок. В первые 24 ч инфузионная терапия проводится кристаллоидами, альбумин вводится в целях восстановления белкового компонента объема плазмы. При этом целевое значение уровня альбумина сыворотки составляет 25 г/л.

Следующая попытка сравнения эффективности применения альбумина с менее дорогостоящими растворами кристаллоидов путем анализа имеющихся исследований предпринята В. L. Erstad et al. [16] в 1991 г., т. е. почти через 20 лет после выхода клинического руководства J. L. Tullis. Авторы пришли к выводу, что альбумин, применяемый для достижения его целевой концентрации или коллоидно-осмотического давления плазмы, не обеспечивает преимуществ, превышающих те, что получены при применении только кристаллоидных растворов для увеличения внутрисосудистого объема. Однако авторы отметили, что альбумин может быть полезен у пожилых пациентов, которые, как правило, плохо переносят введение больших объемов кристаллоидов, но что для окончательного решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

Следующие семь лет дискуссия о преимуществах или их отсутствии при использовании коллоидов и кристаллоидов напоминала тлеющий костер до того момента, пока в этот костер «не было добавлено масло» [11]. Им явилась публикация в 1998 г. систематического обзора рандомизированных исследований, подготовленного кохрейновской группой экспертов по изучению альбумина (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers) [38]. Основной причиной, побудившей группу на такое исследование, послужили высокая стоимость и ограниченная доступность раствора человеческого альбумина, что диктовало необходимость взвешенного подхода к его использованию и только по тем показаниям, при которых существовали бы доказательства его эффективности. В исследование включено 1 419 пациентов с гиповолемией, ожогами, гипоальбуминемией. Вывод исследователей был весьма неожиданным и заключался в том, что авторы «не обнаружили доказательств того, что альбумин снижает летальность, и высказали предположение, что применение альбумина может увеличить риск смерти у пациентов с гиповолемией, ожогами или гипопроteinемией. В целом, риск смерти у пациентов, получавших альбумин, был на 6% (95% доверительный интервал) выше, чем у пациентов, не получавших альбумин». Один из участников данного систематического об-

зора, М. Offringa [33], назвал возможные причины, по которым альбумин может вызывать увеличение летальности. Среди них: 1) декомпенсация сердечной деятельности в результате *быстрого замещения ОЦК 20%-ным раствором альбумина (!)*; 2) увеличение степени отека легких, вызванного альбумином, у пациентов с синдромом капиллярной утечки, что может приводить к снижению тканевой перфузии и развитию полиорганной недостаточности; 3) снижение уровня тромбоцитов после введения раствора альбумина может увеличивать риск кровотечений у хирургических пациентов и у пациентов с травмой и 4) введение альбумина в острой фазе интенсивной терапии септического шока может нарушать обмен воды и электролитов и тем самым вызывать острое почечное повреждение.

Научный редактор «BMJ» Abi Berger [7] попытался объяснить вышеприведенные причины тем, что из-за повышенной проницаемости сосудов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, раствор альбумина становится менее эффективным для поддержания объема плазмы, чем у здоровых людей, имеющих нормальную проницаемость сосудов, а его введение может приводить к развитию и/или усилению степени отека легких. Предположения Abi Berger подтверждены в 2006 г. [4]. В работе, целью которой служило исследование закономерностей нарушения транспорта O_2 у пациентов, находящихся в критическом состоянии, для косвенной оценки состояния альвеолокапиллярной мембраны использовали альбуминовый тест. Ключевым показателем, косвенно характеризующим диффузионную способность легких, выбран p_aO_2 . Суть его в том, что при уменьшении коэффициента отражения белка (что свидетельствует о повреждении стенки капилляра) происходит утечка альбумина в интерстициальное пространство, сопровождающаяся усилением фильтрации жидкости. Это приводит к утолщению альвеолокапиллярной мембраны и ухудшению условий диффузии кислорода со снижением показателя p_aO_2 . В случае же неповрежденного эндотелия сосудов показатель p_aO_2 либо не изменяется, либо увеличивается. Проведение альбуминового теста выявило три типа реакции: реакция «А» – с повышением коллоидно-онкотического давления (КОД) и коллоидно-гидростатического градиента (КГГ), что приводило к увеличению p_aO_2 ; реакция «Б» – без существенных изменений показателей образующих КГГ, без изменения уровня p_aO_2 , который оставался умеренно сниженным (около 90 мм Hg); реакция «В» – с усугублением артериальной гипоксемии, что сопровождалось снижением КОД и КГГ.

Таким образом, альбуминовый тест позволяет выявить пациентов, у которых применение препаратов альбумина в программе инфузионной терапии может ухудшить оксигенирующую функцию легких. В тех же случаях, когда при его проведении негативных изменений не происходит, раствор альбумина вполне может быть применен, поскольку полностью

исключить благоприятный эффект от его введения на сегодня нет оснований [30].

Интересно, что сами эксперты Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers признавали, что их исследование было основано на относительно небольших данных, с небольшим числом смертельных исходов и что сами результаты должны интерпретироваться с осторожностью. В заключение авторы призвали к проведению строго контролируемого исследования, которое подтвердило бы или опровергло их выводы [38].

В 2001 г. метаанализ, проведенный M. M. Wilkes, R. J. Navickis [50], в который включено уже 3 504 пациента, не показал никакого значительного увеличения риска летальности в группе пациентов, лечение которых проводилось с использованием альбумина, по сравнению с общей популяцией.

Прямо противоположные результаты приведенных метаанализов оставили клиницистов в абсолютной неуверенности о влиянии раствора альбумина на выживаемость пациентов, находящихся в критическом состоянии. Для устранения возникшего противоречия проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование Saline versus Fluid Evaluation (SAFE) [19]. В 16 отделениях интенсивной терапии в Австралии и в Новой Зеландии тестировали гипотезу о том, что при применении 4%-ного раствора альбумина по сравнению с 0,9%-ным раствором хлорида натрия (физиологический раствор) при проведении инфузионной терапии в острой фазе с целью восполнения ОЦК не наблюдается разницы в 28-дневной летальности от любой причины. Всего в исследование включено 6 997 пациентов. Одни из них получали 4%-ный раствор альбумина (3 497), другие – 0,9%-ный раствор NaCl. Исследуемые растворы поставлялись в ОРИТ в абсолютно идентичных флаконах объемом 500 мл, закрытых картонными масками. Выводы исследователей следующие: в гетерогенной популяции пациентов ОРИТ при проведении интенсивной терапии в острой фазе применение альбумина по сравнению с солевым раствором не приводит к увеличению 28-дневной летальности. Не найдено никакой разницы между группами в продолжительности искусственной вентиляции легких, количестве случаев проведения почечно-заместительной терапии, длительности госпитализации в ОРИТ и количестве летальных исходов в 28-дневный период. Конечно, нельзя считать солевой раствор и раствор альбумина равносильными плазменными экспандерами, но исследование SAFE было первым, в котором проведено такое сравнение.

Сняло ли исследование SAFE все вопросы по безопасности применения альбумина у пациентов, находящихся в критическом состоянии? Сами авторы ответили так: «Наши исследования должны учитывать опасения по поводу безопасности альбумина. Необходимы дальнейшие, хорошо продуманные, адекватно приводимые в действие, ослепленные рандомизированные исследования для разрешения

сохраняющейся неопределенности в отношении эффективности альбумина *в определенных клинических ситуациях и группах пациентов»* [19]. И хотя даже такое крупное исследование не смогло ни подтвердить, ни опровергнуть наличие преимущества или вреда от раствора альбумина, но оно дало некоторую уверенность в том, что любая опасность от альбумина (если таковая и имеется) вряд ли будет такой же высокой, как это было предположено кохрейновской группой экспертов по изучению альбумина в 1998 г. [34].

Необходимо отметить, что в исследовании SAFE было несколько существенных моментов, способных оказать влияние на принятие решения клиницистами. Один из них заключается в том, что достижение конечных точек интенсивной терапии в острой фазе при применении альбумина может быть получено гораздо меньшим общим объемом переливаемой жидкости по сравнению с кристаллоидами [19]. Это может иметь большое значение для отдельных групп пациентов с сепсисом/септическим шоком, а именно тем, у которых введение большого объема кристаллоидов может быть губительным [27]. Другой – именно в исследовании SAFE авторами впервые обращено внимание на то, что в подгруппе пациентов с сепсисом/септическим шоком применение 4%-ного раствора альбумина в острой фазе интенсивной терапии приводило к снижению летальности по сравнению с пациентами, у которых применялись только кристаллоиды [19]. Мы же хотим обратить внимание на то, что в исследовании SAFE применялся раствор альбумина с 4%-ной, а не большей концентрацией.

В клиническом руководстве Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012 г. введена рекомендация, где предлагается применять альбумин в острой фазе интенсивной терапии тяжелого сепсиса/септического шока в том случае, когда пациенты нуждаются в значительном количестве кристаллоидов (класс 2C) [14]. Эта же рекомендация сохранена в клиническом руководстве SSC 2016 г. [39].

В 2014 г. опубликованы результаты крупномасштабного исследования ALBIOS, которые свидетельствовали об эффективности и безопасности использования альбумина человека при тяжелом сепсисе [9]. Основные положения данного исследования были следующими: 1) введение альбумина вызывает небольшие, но значимые положительные гемодинамические эффекты; 2) применение альбумина при тяжелом сепсисе не несет какой-либо опасности для пациента; 3) последовательный одномомерный и многомерный анализ данных 1 121 пациента с септическим шоком показал значительно более низкую 90-дневную летальность в группе альбумина, чем в группе кристаллоидов.

Итак, альбумин реабилитирован? Не совсем, ведь далее исследователи сделали следующий вывод: «...использование альбумина в дополнение к кристаллоидам с целью коррекции гипоальбуминемии по сравнению с использованием только кристалло-

идов у пациентов с тяжелым сепсисом во время их пребывания в ОРИТ *не обеспечивало выживания* в течение 28 или 90 дней, несмотря на улучшение гемодинамических параметров. Клиническая польза от альбумина, которая была выявлена в последующем анализе подгруппы пациентов с септическим шоком, требует дальнейшего подтверждения». На этом основании мы имеем точный ответ на вопрос «безопасен ли альбумин?» – да, он безопасен. Но мы опять не имеем ответа на вопрос о его клинической эффективности у пациентов различных групп.

Суммируя все изложенное, можно определить те условные подгруппы пациентов, находящихся в критическом состоянии, у которых применение раствора альбумина может быть эффективным: пожилые пациенты, которым введение больших объемов кристаллоидов может нести угрозу [16]; пациенты с септическим шоком, когда применение 5%-ного раствора альбумина позволяет достичь целевых параметров гемодинамики при снижении общего объема введенной жидкости [9, 19]; пациенты с ожогами, исключая 1-е сут после травмы.

Тем не менее остается необходимость в более точной стратификации пациентов на тех, у кого введение раствора альбумина может быть жизненноспасающей процедурой, и на тех, кому введение раствора альбумина может быть противопоказано [8, 17, 40]. Это отвечает современной концепции «4 D» [25], когда инфузионный раствор оценивается именно как лекарственное средство (drug), у которого есть режим дозирования (dosing), есть время и/или длительность применения (duration) и режим снижения дозы (de-escalation).

Фактически сегодня медицинское сообщество стало осознавать, что очень важно изучать растворы для инфузии вне пределов их роли в качестве либо замещающей терапии, либо терапии поддержания, и начать относиться к ним как к лекарственным препаратам, имеющим свои показания, противопоказания и ограничения к применению [26]. Это в полной мере относится и к раствору альбумина. Кроме того, немаловажный фактор – качество самого препарата. Еще в работе М. Offringa [33] отмечено, что от этого зависит безопасность применения альбумина. Однако далеко не все производимые его растворы соответствуют современным критериям качества для использования у пациентов в критических состояниях.

Следует признать, что на сегодня нет идеального инфузионного раствора [25] для проведения инфузионной терапии в острой фазе [26, 48], но становится все более очевидным, что тип и доза средства для инфузии, выбранного для спасения жизни пациента, могут влиять на результаты лечения.

Гипоальбуминемия была и остается независимым фактором риска развития осложнений и летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии [42, 49]. Альбумин – разумная альтернатива другим растворам для проведения инфузионной терапии. С целью получения максимально возможного эффекта при применении раствора альбумина следует тщательно оценивать адекватность его выбора фенотипу пациента, максимально точно определять дозу и длительность его введения по отношению к текущей клинической ситуации, аналогично тому, как мы применяем другие лекарственные средства для внутривенного применения [30]. Необходимо признать тот факт, что сохраняющийся интерес к альбумину [41] обусловлен еще и тем, что он, помимо выполнения роли основного белка плазмы крови, ответственного за поддержание коллоидно-осмотического давления, обладает и другими свойствами, которые могут иметь значение в клинической практике: транспорт экзогенных и эндогенных субстанций [43], антиоксидантная и противовоспалительная активность, удаление свободных радикалов [36, 44], поддержание кислотно-основного равновесия [37]. Все это может быть важным для пациентов, находящихся в критическом состоянии [17, 18]. Применение 5%-ного раствора альбумина необходимо и с успехом применяется при селективной плазмосепарации или плазмаферезе в целях замещения потерь альбумина в ходе процедуры [5]. Показаниями к использованию 5%-ного раствора альбумина служат также состояния, требующие восстановления и/или поддержания циркулирующей крови при гипоальбуминемии, к которым мы относим ожоговую травму > 10% поверхности тела (начиная со 2-х сут), септический шок при отсутствии синдрома повышенной проницаемости капилляров. Существующая доказательная база позволяет однозначно рекомендовать включение 20%-ного альбумина в программу терапии пациентов с циррозом печени. Однако в целом изучение аспектов применения растворов альбумина пациентам в критическом состоянии должно быть продолжено.

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. Бутров А. В., Борисов А. Ю., Галенко С. В. Рациональная инфузионная терапия у больных в критических состояниях // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, №. 10. – С. 19–23.
2. Гольдина О. А., Горбачевский Ю. В. Преимущество современных препаратов гидроксипропилированного крахмала в ряду плазмозамещающих

REFERENCES

1. Butrov A.V., Borisov A.Yu., Galenko S.V. Rational infusion therapy in critically ill patients. *Trudny Patsient*, 2006, vol. 4, no. 10, pp. 19–23. (In Russ.)
2. Goldina O.A., Gorbachevskiy Yu.V. Advantage of modern hydroxyethylated starch agents among other plasma-substituting infusion solutions. *Vestnik Sluzhby Krovi Rossii*, 1998, no. 3, pp. 41–45. (In Russ.)

- инфузионных растворов // Вестник службы крови России. – 1998. – № 3. – С. 41–45.
3. Европейское агентство лекарственных средств. EMA/35795/2018. 26 января 2018 г. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500242423.pdf
 4. Кулабухов В. В. Система транспорта кислорода у больных в критических состояниях (предпосылки к прогнозированию исхода болезни): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 287 с.
 5. Селективная плазмифiltrация фракционаторами плазмы Evaclio™ у пациентов с синдромом механической желтухи: Практик. рук-во / под ред. В. В. Кулабухова. – М.: НПФ «ПОКАРД», 2016. – 27 с.: ил.
 6. Яхно Т. А. Агрегатное состояние и кооперативные реакции компонентов цельной крови в норме и патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2011. – 317 с.
 7. Berger A. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers why albumin may not work // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317, № 7153. – P. 235–240.
 8. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 302–308.
 9. Caironi P et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock // *New Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1412–1421.
 10. Cohn E. J. The properties and functions of the plasma proteins, with a consideration of the methods for their separation and purification // *Chemic. Reviews.* – 1941. – Vol. 28, № 2. – P. 395–417.
 11. Cook D. et al. Is albumin safe? // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 2294–2296.
 12. Cope O., Rhinelander F. W. Symposium on the Management of the Cocoonut Grove Burns at the Massachusetts General Hospital: The Problem of Burn Shock Complicated by Pulmonary Damage // *Ann. Surgery.* – 1943. – Vol. 117, № 6. – P. 915.
 13. Cosnett J. E. Origins of intravenous fluid therapy // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1, № 8641. – P. 768–771.
 14. Dellinger R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228.
 15. Ebert R. V., Stead E. A., Gibson J. G. Response of normal subjects to acute blood loss: with special reference to the mechanism of restoration of blood volume // *Arch. Intern. Med.* – 1941. – Vol. 68, № 3. – P. 578–590.
 16. Erstad B. L., Gales B. J., Rappaport W. D. The use of albumin in clinical practice // *Arch. Internal Med.* – 1991. – Vol. 151, № 5. – P. 901–911.
 17. Farrugia A., Robert P. Plasma protein therapies: current and future perspectives // *Best Pract. Research Clin. Haematol.* – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 243–258.
 18. Ferrer R. et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 125–137.
 19. Finfer S. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 2247–2256.
 20. Foëx B. A. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation // *Emerg. Med. J.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 316–318.
 21. Goltz F. Über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. – 1864.
 22. Heyl J. T., Janeway C. A. The use of human albumin in military medicine. I. The theoretical and experimental basis for its use // *US Navy Med. Bulletin.* – 1942. – Vol. 40. – P. 785–791.
 23. Holler J. G. et al. Shock in the emergency department; a 12 year population based cohort study // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 87.
 24. Lobo S. M. et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients // *Anesthesia & Analgesia.* – 2011. – Vol. 112, № 4. – P. 877–883.
 25. MacDonald N., Pearce R. M. Are we close to the ideal intravenous fluid? // *Brit. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. – P. i63–i71.
 26. Malbrain M. L. N. G., Van Regenmortel N., Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management // *Anesthesiology Intensive Therapy.* – 2015. – Vol. 47. – P. 1–5.
 27. Marik P. E., Malbrain M. L. N. G. The SEP-1 quality mandate may be harmful: How to drown a patient with 30 mL per kg fluid! // *Anaesth. Intens. Therapy.* – 2014.
 28. Matejtschuk P., Dash C. H., Gascoigne E. W. Production of human albumin solution: a continually developing colloid // *Brit. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 6. – P. 887–895.
 3. European Medicine Agency. EMA/35795/2018. January 26, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/01/WC500242423.pdf
 4. Kulabukhov V.V. *Sistema transporta kisloroda u bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh (predposylki k prognozirovaniyu iskhoda bolezni)*. Diss. kand. med. nauk. [Oxygen transportation system in critically ill patients (factors for disease outcome prognosis). Cand. Diss.]. Moscow, 2006, 287 p.
 5. *Selektivnaya plazmofiltratsiya fraktsionatorami plazmy Evaclio™ u patsientov s sindromom mekhanicheskoy zheltukhi. Prakt. ruk-vo*. [Selective plasma filtration by the plasma fractionator of Evaclio™ in the patients with obstructive jaundice. Manual]. V.V. Kulabukhov, eds., Moscow, NPF POKARD Publ., 2016, 27 p.
 6. Yakhno T.A. *Agregatnoe sostoyanie i kooperativnye reaktsii komponentov tselnoy krovi v norme i patologii*. Diss. dokt. med. nauk. [Aggregate state and cooperative reactions of the whole blood components in health and disease. Doct. Diss.]. N. Novgorod, 2011, 317 p.
 7. Berger A. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers why albumin may not work. *Brit. Med. J.*, 1998, vol. 317, no. 7153, pp. 235–240.
 8. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 302–308.
 9. Caironi P et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 15, pp. 1412–1421.
 10. Cohn E.J. The properties and functions of the plasma proteins, with a consideration of the methods for their separation and purification. *Chemic. Reviews*, 1941, vol. 28, no. 2, pp. 395–417.
 11. Cook D. et al. Is albumin safe? *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 22, pp. 2294–2296.
 12. Cope O., Rhinelander F.W. Symposium on the Management of the Cocoonut Grove Burns at the Massachusetts General Hospital: The Problem of Burn Shock Complicated by Pulmonary Damage. *Ann. Surgery*, 1943, vol. 117, no. 6, pp. 915.
 13. Cosnett J.E. Origins of intravenous fluid therapy. *Lancet*, 1989, vol. 1, no. 8641, pp. 768–771.
 14. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, no. 2, pp. 165–228.
 15. Ebert R.V., Stead E.A., Gibson J.G. Response of normal subjects to acute blood loss: with special reference to the mechanism of restoration of blood volume. *Arch. Intern. Med.*, 1941, vol. 68, no. 3, pp. 578–590.
 16. Erstad B.L., Gales B.J., Rappaport W.D. The use of albumin in clinical practice. *Arch. Internal Med.*, 1991, vol. 151, no. 5, pp. 901–911.
 17. Farrugia A., Robert P. Plasma protein therapies: current and future perspectives. *Best Pract. Research Clin. Haematol.*, 2006, vol. 19, no. 1, pp. 243–258.
 18. Ferrer R. et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 2, pp. 125–137.
 19. Finfer S. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 22, pp. 2247–2256.
 20. Foëx B.A. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation. *Emerg. Med. J.*, 2003, vol. 20, no. 4, pp. 316–318.
 21. Goltz F. Über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. 1864.
 22. Heyl J.T., Janeway C.A. The use of human albumin in military medicine. I. The theoretical and experimental basis for its use. *US Navy Med. Bulletin*, 1942, vol. 40, pp. 785–791.
 23. Holler J.G. et al. Shock in the emergency department; a 12 year population based cohort study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, 2016, vol. 24, no. 1, pp. 87.
 24. Lobo S.M. et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2011, vol. 112, no. 4, pp. 877–883.
 25. MacDonald N., Pearce R.M. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Brit. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, pp. i63–i71.
 26. Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management. *Anesthesiology Intensive Therapy*, 2015, vol. 47, pp. 1–5.
 27. Marik P.E., Malbrain M.L.N.G. The SEP-1 quality mandate may be harmful: How to drown a patient with 30 mL per kg fluid! *Anaesth. Intens. Therapy*, 2014.
 28. Matejtschuk P., Dash C.H., Gascoigne E.W. Production of human albumin solution: a continually developing colloid. *Brit. J. Anaesth.*, 2000, vol. 85, no. 6, pp. 887–895.

29. Moeller C. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 35. – P. 75–83.
30. Myburgh J. A., Mythen M. G. Resuscitation fluids // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 13. – P. 1243–1251.
31. Newhouse L. R., Lozner E. L. The use of human albumin in military medicine // Part III. The standard Army-Navy package of serum albumin human (concentrated) // *US Navy Med. Bulletin.* – 1942. – Vol. 40. – P. 796.
32. Nicholson J. P., Wolmarans M. R., Park G. R. The role of albumin in critical illness // *Brit. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 4. – P. 599–610.
33. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients: clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317, № 7153. – P. 223.
34. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients // *The Cochrane Library.* – 2013.
35. Perner A. et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis // *Intens. Care Med.* – 2018. – P. 1–8.
36. Quinlan G. J. et al. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion // *Clin. Sci.* – 1998. – Vol. 95, № 4. – P. 459–465.
37. Reeves R. B. Temperature-induced changes in blood acid-base status: Donnan rCl and red cell volume // *J. Applied Physiol.* – 1976. – Vol. 40, № 5. – P. 762–767.
38. Reviewers C. I. G. A. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials // *Brit. Med. J.* – 1998. – P. 235–240.
39. Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377.
40. Rochwerf B. et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 161, № 5. – P. 347–355.
41. Rosenqvist H., Thorsen H. G. R. Macrodex in the treatment of extensive burns // *AMA archives of surgery.* – 1951. – Vol. 62, № 4. – P. 524–531.
42. Shao M., Wang S., Parameswaran P. K. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients // *Intern. Urology Nephrol.* – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 295–302.
43. Sudlow G., Birkett D. J., Wade D. N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin // *Mol. Pharm.* – 1976. – Vol. 12, № 6. – P. 1052–1061.
44. Taverna M. et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin // *Ann. Intens. Care.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 4.
45. Tullis J. L. Albumin: 2. Guidelines for clinical use // *Jama.* – 1977. – Vol. 237, № 5. – P. 460–463.
46. Vermeulen L. C. et al. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions // *Arch. Internal Med.* – 1995. – Vol. 155, № 4. – P. 373–379.
47. Vincent J. L. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 380–386.
48. Vincent J. L., De Backer D. Circulatory shock // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 18. – P. 1726–1734.
49. Wiedermann C. J., Wiedermann W., Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury // *World J. Nephrol.* – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 176.
50. Wilkes M. M., Navickis R. J. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135, № 3. – P. 149–164.
51. Woodruff L. M., and Gibson, S. T.: The clinical evaluation of human albumin // *U. S. Navy Medical Bulletin.* – 1942. – Vol. 40. – P. 791.
52. Zhang Z., Hong Y., Liu N. Scientific evidence underlying the recommendations of critical care clinical practice guidelines: a lack of high level evidence // *Intens. Care Med.* – 2018. – P. 1–3.
29. Moeller C. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J. Crit. Care*, 2016, vol. 35, pp. 75–83.
30. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids. *New Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 13, pp. 1243–1251.
31. Newhouse L.R., Lozner E.L. The use of human albumin in military medicine. Part III. The standard Army-Navy package of serum albumin human (concentrated). *US Navy Med. Bulletin*, 1942, vol. 40, pp. 796,
32. Nicholson J.P., Wolmarans M.R., Park G.R. The role of albumin in critical illness. *Brit. J. Anaesth.*, 2000, vol. 85, no. 4, pp. 599–610.
33. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients: clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful. *Brit. Med. J.*, 1998, vol. 317, no. 7153, pp. 223,
34. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane Library*, 2013.
35. Perner A. et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intens. Care Med.*, 2018, pp. 1–8.
36. Quinlan G.J., et al. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin. Sci.*, 1998, vol. 95, no. 4, pp. 459–465.
37. Reeves R.B. Temperature-induced changes in blood acid-base status: Donnan rCl and red cell volume. *J. Applied Physiol.*, 1976, vol. 40, no. 5, pp. 762–767.
38. Reviewers C.I.G.A. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Brit. Med. J.*, 1998, pp. 235–240.
39. Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016, *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377.
40. Rochwerf B. et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2014, vol. 161, no. 5, pp. 347–355.
41. Rosenqvist H., Thorsen H.G.R. Macrodex in the treatment of extensive burns. *AMA Archives of Surgery*, 1951, vol. 62, no. 4, pp. 524–531.
42. Shao M., Wang S., Parameswaran P.K. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients. *Intern. Urology Nephrol.*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 295–302.
43. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol. Pharm.*, 1976, vol. 12, no. 6, pp. 1052–1061.
44. Taverna M. et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann. Intens. Care*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 4.
45. Tullis J.L. Albumin: 2. Guidelines for clinical use. *Jama*, 1977, vol. 237, no. 5, pp. 460–463.
46. Vermeulen L.C. et al. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch. Internal Med.*, 1995, vol. 155, no. 4, pp. 373–379.
47. Vincent J.L. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir. Med.*, 2014, vol. 2, no. 5, pp. 380–386.
48. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *New Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 18, pp. 1726–1734.
49. Wiedermann C.J., Wiedermann W., Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World J. Nephrol.*, 2017, vol. 6, no. 4, pp. 176,
50. Wilkes M.M., Navickis R.J. Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, 2001, vol. 135, no. 3, pp. 149–164.
51. Woodruff L.M., Gibson S.T.: The clinical evaluation of human albumin. *U. S. Navy Medical Bulletin*, 1942, vol. 40, pp. 791,
52. Zhang Z., Hong Y., Liu N. Scientific evidence underlying the recommendations of critical care clinical practice guidelines: a lack of high level evidence. *Intens. Care Med.*, 2018, pp. 1–3.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кулабухов Владимир Витальевич

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»,
кандидат медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: vkulabukhov@gmail.com

Конкин Андрей Анатольевич

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. П. Демикова»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии № 2.
E-mail: andreykonkin@icloud.com

Утев Максим Дмитриевич

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: maksim.utev.91@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Vladimir V. Kulabukhov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
Moscow Health Department,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading
Researcher.
Email: vkulabukhov@gmail.com

Andrey A. Konkin

City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Moscow
Health Department,
Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 2.
Email: andreykonkin@icloud.com

Maksim D. Utev

City Clinical Hospital no. 4,
Moscow Health Department,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: maksim.utev.91@mail.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76>

СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Н. Л. КОЗЛОВСКАЯ^{1,2}, Г. М. ГАЛСТЯН³, В. Н. СТЕПАНЮК⁴

¹ГБУЗ «ГКБ им. А. Н. Ерамишанцева», Москва, РФ

²Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

³ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», г. Владивосток, РФ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание из группы тромботических микроангиопатий, которое при естественном течении характеризуется неблагоприятным прогнозом, нередко с развитием синдрома полиорганной недостаточности уже в дебюте болезни. Важная роль в междисциплинарной команде специалистов, принимающих участие в лечении таких пациентов, принадлежит врачам анестезиологам-реаниматологам. Однако в силу редкости заболевания и сходства его симптомов с симптомами целого ряда других заболеваний и состояний, в том числе сепсиса и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, диагностика аГУС часто запаздывает, а специфическое лечение из-за этого начинается несвоевременно. Целью данной статьи является представление основных понятий, относящихся к проблеме тромботических микроангиопатий, и обсуждение актуальных вопросов дифференциальной диагностики аГУС в отделениях реанимации и интенсивной терапии на примере двух клинических наблюдений.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Для цитирования: Козловская Н. Л., Галстян Г. М., Степанюк В. Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 65-76. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76

DIFFICULTIES IN DIAGNOSTICS OF ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN THE INTENSIVE CARE UNIT

N. L. KOZLOVSKAYA^{1,2}, G. M. GALSTYAN³, V. N. STEPANYUK⁴

¹City Clinical Hospital named after A. K. Eramishantsev, Moscow, Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation

⁴Primorskaya Regional Clinical Hospital no. 1, Vladivostok, Russian Federation

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an orphan disease, representing one of thrombotic microangiopathies, the natural course of which leads to an unfavorable outcome often accompanied by multiple organ failure in the onset of the disease. Anesthesiologists and emergency physicians play an important role in the multi-disciplinary team of specialists managing such patients. However, this disease is rare and its symptoms are similar to the ones of some other disorders including sepsis and disseminated intravascular coagulation syndrome, thus often aHUS is diagnosed late and specific treatment is not started in time. This article aims to present main notions related to thrombotic microangiopathies and discuss topical issues of differential diagnostics of aHUS in the intensive care units giving two clinical cases as an example.

Key words: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, sepsis, disseminated intravascular coagulation syndrome

For citations: Kozlovskaya N.L., Galstyan G.M., Stepanyuk V.N. Difficulties in diagnostics of atypical hemolytic uremic syndrome in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 65-76. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА) [3], распространенность которого составляет 1–9 случаев на 1 000 000 населения [22, 25]. ТМА представляют собой группу заболеваний, имеющих различный патогенез, но сходные клинические проявления, характеризующихся особым типом поражения сосудов микроциркуляторного русла, клинически проявляющегося неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией потребления и ишемическим повреждением органов (чаще всего – почек и головного мозга, реже – сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника, а также кожи и глаз), приводящим к нарушению их функции вплоть до развития

полиорганной недостаточности [2, 3]. Кроме аГУС, группа ТМА включает тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), шига-токсин-ассоциированный гемолитико-уремический синдром (СТЕС-ГУС), ранее называвшийся типичным ГУС, пневмококковый ГУС, а также целый ряд вторичных ТМА, ассоциированных с различными заболеваниями (аутоиммунными, злокачественными новообразованиями, злокачественной артериальной гипертензией, вирусными инфекциями, в том числе вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Эпштейна – Барр, грипп H1N1, цитомегаловирус и др. и состояниями – применением лекарственных средств, осложнениями беременности (пре-эклампсия, HELLP-синдром), трансплантацией солидных органов и стволовых клеток (рис. 1) [12].

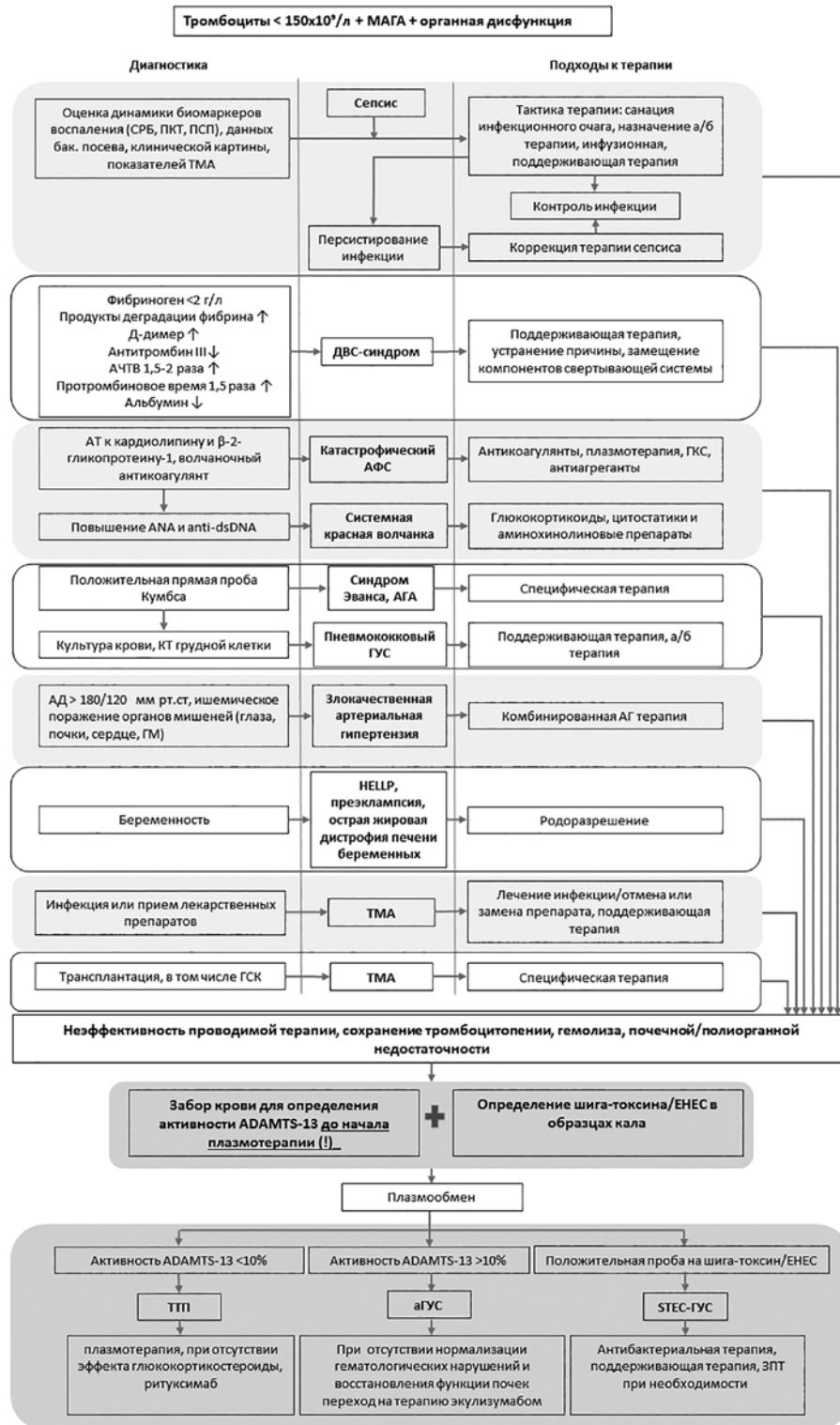


Рис. 1. Алгоритм диагностики тромботических микроангиопатий.

А/б терапия – антибактериальная терапия; АГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; АД – антигипертензивная терапия; АТ – антитела; ГКС – глюкокортикостероиды; ГМ – головной мозг; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ЗПТ – заместительная почечная терапия; КТ – компьютерная томография; ПКТ – прокальцитонин; ПСП – пресепсин; СРБ – С-реактивный белок; ANA – антитела к ядерным антигенам; anti-dsDNA – антитела к двухцепочечной ДНК; ЕНЕС – энтерогеморрагические *Escherichia coli*

Fig. 1. Procedure for diagnostics of thrombotic microangiopathies

A/b therapy – antibacterial therapy; AHA – autoimmune hemolytic anemia; AH – antihypertensive therapy; AT – antibodies; GCS – glucocorticosteroids; GM – the brain; HSC – hematopoietic stem cells; RRT – renal replacement therapy; CT – computed tomography; PCT – procalcitonin; PSP – prespentin; CRP – C-reactive protein; ANA – antibodies to nuclear antigens; anti-dsDNA – antibodies to double-stranded DNA; EHEC – enterohemorrhagic *Escherichia coli*

Такое многообразие форм ТМА обусловлено существованием различных патогенетических механизмов, имеющих, однако, общую мишень – эндотелий сосудов микроциркуляторного русла (артерии, артериолы, капилляры). Поражение эндотелия проявляется отеком и отслойкой эндотелиальных клеток, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем клеточного детрита и белков, что, наряду с формированием тромбов, начинающимся в местах эндотелиального повреждения, приводит к окклюзии сосудов с последующим воспалением сосудистой стенки. Результатом этих процессов являются микроангиопатический (механический) гемолиз, тромбоцитопения потребления и органная дисфункция [3, 12].

В последние годы аГУС стал предметом пристального внимания исследователей и клиницистов разных медицинских специальностей. В отличие от STEC-ГУС, который развивается вследствие воздействия на сосудистый эндотелий шига-токсина (токсин, продуцируемый *Escherichia coli* и *Shigella dysenteriae*), преимущественно у детей, манифестируя признаками острой кишечной инфекции, нередко с кровавой диареей, аГУС обусловлен дисрегуляцией системы комплемента и поражает взрослых и детей с равной частотой [3, 12]. Нарушение регуляции альтернативного пути комплемента (АПК) чаще имеет генетическую природу и ассоциировано с мутациями генов белков-регуляторов, контролирующих его активность, реже носит приобретенный характер и развивается как результат выработки антител к основному регуляторному протеину АПК – фактору H (CFH). Следствием обоих процессов является неконтролируемая активация комплемента, атака которого направлена на эндотелий и тромбоциты. Это воздействие, обусловленное дисрегуляцией АПК, приводит к развитию так называемой комплемент-опосредованной ТМА, синонимом которой является термин «аГУС» [3, 12].

При естественном течении аГУС представляет собой тяжелое заболевание с неблагоприятным исходом, приобретающее в ряде случаев фульминантное течение. Ранее смертность при этой патологии была высокой, и даже теперь, после широкого внедрения в клиническую практику трансфузий свежзамороженной плазмы, около 60% пациентов умирают в момент острого эпизода ТМА либо вследствие терминальной почечной недостаточности [3, 6, 12]. Казалось бы, эта патология должна быть хорошо известна в первую очередь анестезиологам-реаниматологам. Однако в действительности все складывается по-другому: в связи со сложностями диагностики [36, 37], орфанным характером заболевания анестезиологи-реаниматологи редко диагностируют ТМА в целом и аГУС в частности. Принимая во внимание особенности и характер течения ТМА, одновременное поражение нескольких органов с признаками их недостаточности, выраженность анемии и тромбоцитопении, высокий риск неблагоприятного исхода, очевидно, что подобные больные чаще всего могут

госпитализироваться в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). От того, насколько ориентированы анестезиологи-реаниматологи в вопросах диагностики и лечения разных форм ТМА, зависят прогноз для жизни пациентов и возможность восстановления функции органов. Цель работы: представление алгоритма диагностики и лечения аГУС на примере клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентку 25 лет с детства беспокоили носовые кровотечения, в пубертатном возрасте – обильные менструации. У гематолога не наблюдалась. Первая беременность была в 2005 г., в возрасте 14 лет, протекала без осложнений. При срочных самостоятельных родах родился живой доношенный мальчик с массой тела 3 200 г. По поводу второй беременности состояла на учете в женской консультации с 21-й нед. гестации, посетила консультацию трижды. Лабораторные показатели были в пределах нормы.

12 июня 2016 г. в 23:40 была доставлена в перинатальный центр с маточным кровотечением. Диагноз при поступлении: «беременность 35 нед., тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, дородовое кровотечение, хроническая фетоплацентарная недостаточность, острая внутриутробная гипоксия плода».

При поступлении артериальное давление (АД) – 150/100 мм рт. ст., кровопотеря до родоразрешения составила 400 мл. 13 июня 2016 г. в 00:02 экстренно оперативно родоразрешена, родился мальчик с массой тела 2 460 г, рост – 48 см. Общая кровопотеря составила 1 300 мл. После родоразрешения состояние пациентки стало стремительно ухудшаться: с 00:00 по 09:00 выделила всего 300 мл мочи, с 09:00 – анурия. Одновременно наблюдалось ухудшение неврологического статуса: быстро развился сопор, а затем – кома. В анализах крови обращали на себя внимание нарастающая тромбоцитопения и анемия, повышение активности печеночных ферментов, преимущественно аланинаминотрансферазы, уменьшение плазменной концентрации фибриногена. 13 июня 2016 г. в 15:30 пациентка была переведена в ОРИТ краевой клинической больницы с диагнозом: «первые сутки послеродового периода, состояние после операции кесарева сечения, тяжелая преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, дородовое кровотечение, ДВС-синдром, острая внутриутробная гипоксия плода, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, анурия, синдром полиорганной недостаточности, подозрение на аГУС». 13 июня 2016 г. в 16:00 состояние пациентки оставалось крайне тяжелым. Наблюдалась кома III степени, отмечались нестабильная гемодинамика и анурия, количество тромбоцитов крови уменьшилось до $29 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина крови – до 58 г/л. Выявлены признаки микроангиопатического гемолиза: повышение сывороточной концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1 995 ед/л (норма до 480 ед/л), уменьшение сывороточной концентрации гаптоглобина

менее 8 мг/дл (норма 35–250), прямая проба Кумбса при этом была отрицательной. В мазке периферической крови выявлены шизоциты > 2% (норма менее 1%). Обнаружены также лабораторные маркеры поражения поджелудочной железы (амилаза 700 ед/л) и сердца (тропонин 1,4 нг/мл, норма до 0,5; NT-pro-BNP – 3 405 нг/мл, норма – 0–200). При компьютерной томографии головного мозга патологии не выявлено. Пациентку перевели на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), проводили вазопрессорную терапию. Поскольку диагноз ТМА сомнений не вызывал, однако ее вариант не был установлен, до получения результатов исследования плазмы на активность фермента ADAMTS-13 было начато лечение плазмаферезом в режиме плазмообмена (50 мл/кг с замещением одноклассной свежезамороженной плазмой 1:1 + 20%-ным раствором альбумина). После проведения плазмообменов 13 и 14 июня 2016 г. достигнута временная стабилизация гематологических показателей (тромбоцитопения и анемия оставались, но не прогрессировали), однако сохранялась анурия, нарастала выраженная гипергидратация, развился отек головного мозга, что послужило показанием к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ). С 14 по 17 июня 2016 г. в течение 55 ч проводили непрерывную ве-

но-венозную гемодиализацию. Антикоагуляцию при проведении ЗПТ осуществляли непрерывным введением нефракционированного гепарина в дозе 7 ед/кг в 1 ч. Ультрафильтрация составила 10 570 мл.

К этому времени был получен результат исследования образцов плазмы на активность ADAMTS-13, взятой до начала проведения плазмообменов. Она составила 38%, что исключало диагноз ТТП. Отсутствие LE-клеток и антител к ядерным антигенам (ANA), нормальные значения антифосфолипидных антител позволили отвергнуть диагнозы системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома (АФС), а сниженная сывороточная концентрация С3 компонента комплемента стала дополнительным аргументом в пользу диагноза аГУС. Выписка из истории болезни была отправлена федеральному эксперту для подтверждения диагноза аГУС и выбора тактики лечения (рис. 2). 15 июня 2016 г. на основании экспертного заключения, подтверждающего диагноз аГУС, выполнена первая инфузия комплемент-блокирующего препарата экулизумаб в дозе 900 мг. Назначение патогенетической терапии при продолжающейся комплексной интенсивной терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций организма (ИВЛ, ЗПТ и др.), привело к быстрому улучшению состояния паци-

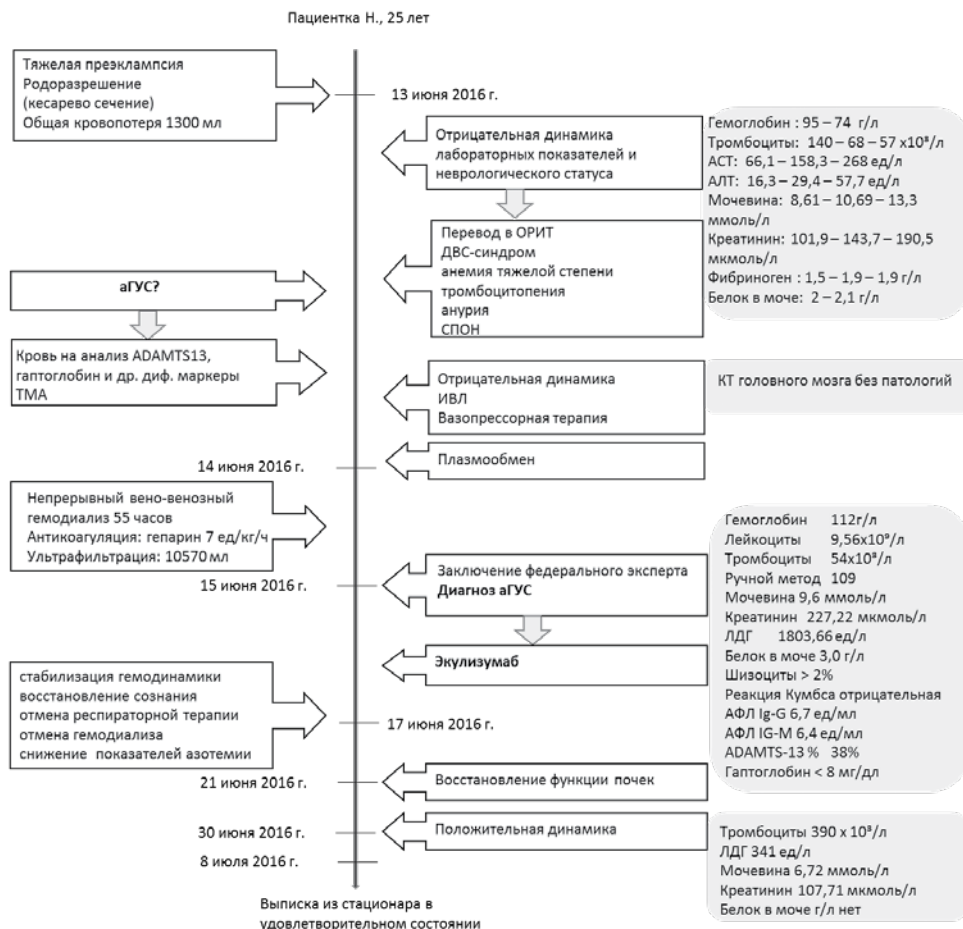


Рис. 2. Анамнез пациентки. Клиническое наблюдение № 1

Fig. 2. The patient's history. Clinical case no. 1

ентки: нормализовалось количество тромбоцитов крови, купирован гемолиз, отмечены стабилизация гемодинамики, восстановление сознания, что позволило успешно завершить ИВЛ, экстубировать больную, восстановились функции почек, в связи с чем прекращена ЗПТ. В течение последующих 2 нед. наблюдалась дальнейшая положительная динамика лабораторных показателей (рис. 2), 08 июля 2016 г. больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Представленное наблюдение иллюстрирует классическое течение аГУС с характерными признаками ТМА: МАГА, тромбоцитопенией, поражением внутренних органов. Сочетание анемии и тромбоцитопении с полиорганной недостаточностью сразу должно ориентировать врачей ОРИТ на обнаружение микроангиопатического гемолиза, для чего показано определение ЛДГ, гаптоглобина и шизоцитов. Таким образом, в данном случае диагноз синдрома ТМА был установлен сразу же при поступлении пациентки в ОРИТ, менее чем через 1 сут от развития острой ситуации, что позволило незамедлительно избрать верную тактику лечения, начав с проведения плазмафереза в режиме плазмообмена. В последующие 2 дня на основании спланированного обследования исключены другие причины ТМА и верифицирован диагноз аГУС, что явилось показанием к прекращению терапии трансфузиями свежезамороженной плазмы и началу таргетной комплемент-блокирующей терапии, ранний старт которой (на 3-и сут после родов) привел к быстрой и полной ремиссии заболевания. Таким образом, представленное наблюдение можно практически рассматривать как алгоритм действий врачей ОРИТ при поступлении пациента с подозрением на ТМА. Необходимо отметить, что знания врачей в области ТМА, скоординированная работа междисциплинарной команды и взаимодействие специалистов в регионе и федерального эксперта по ТМА позволили быстро установить диагноз, своевременно начать лечение и спасти жизнь пациентке.

Иная ситуация описана в следующем наблюдении.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 27 лет. В марте 2013 г. в возрасте 23 лет диагностирован Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз и начата химиотерапия по протоколу «ОЛЛ-2009». Ремиссия заболевания достигнута после второй фазы индукции, и 18 марта 2014 г. пациентке была произведена трансплантация аутологичных стволовых клеток, вслед за тем с 05 мая 2014 г. по 11 февраля 2016 г. проведено 24 курса поддерживающей терапии по протоколу «ОЛЛ-2009».

Спустя год, в марте 2017 г., у больной выявлен рецидив Т-острого лимфобластного лейкоза, после проведения 3 курсов химиотерапии вновь достигнута ремиссия. Учитывая комплексный кариотип, рецидив и достижение второй ремиссии заболевания, 20 ноября 2017 г. выполнена трансплантация аллогенного костного мозга. На 100-й день был достигнут 100%-ный донорский химеризм, больная выписана

из стационара, проводилось амбулаторное лечение (переливание компонентов крови, лечение хронической реакции «трансплантат против хозяина»).

21 февраля 2018 г. при промывании центрального венозного катетера у пациентки развилась клиническая картина септического шока, послужившая основанием для госпитализации в ОРИТ: гипертермия до 40°C, АД до 59/30 мм рт. ст, тахикардия до 194 в 1 мин, в артериальной крови концентрация лактата 12,5 ммоль/л, дефицит буферных оснований до -15 ммоль/л. В анализе крови – лейкоцитоз до 55×10^9 /л, тромбоциты 117×10^9 /л, гемоглобин 106 г/л. По данным транспульмональной термодилуции – сердечный индекс 3,96 л/(мин · м²), индекс периферического сосудистого сопротивления 1 150 дин · с/см⁵. В посевах крови из катетера получен рост *Enterobacter cloacae*. Концентрация прокальцитонина сыворотки составила 49 нг/мл, С-реактивный белок 294 мг/л (норма до 6 мг/л). Была начата терапия колистином, имипинемом, вазопрессорная терапия норадреналином (1,5 мкг/кг · мин), терлипрессином (1,3 мкг/кг · ч). В результате проводимой в течение 2 сут терапии состояние больной стабилизировалось, еще через 1 сут инфузия норадреналина была прекращена, АД стабилизировалось без введения вазопрессоров, нормализовалась температура тела, концентрация лактата артериальной крови уменьшилась до 1,8 ммоль/л, лейкоцитоз – до 14×10^9 /л.

Больная планировалась к выписке из ОРИТ, однако на 6-е сут госпитализации у нее появились признаки дезориентации в пространстве, галлюцинации. На 7-е сут развилась анемия (концентрация гемоглобина крови 52 г/л) в отсутствие кровотечения, шизоциты 1%, выраженный кожный геморрагический синдром, олигурия, азотемия (концентрация креатинина сыворотки 300 мкмоль/л). В коагулограмме не было значимых отклонений от нормы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 26 с, фибриноген 1,8 г/л, протромбин по Квику 75%). При автоматическом подсчете форменных элементов крови на двух разных счетчиках крови количество тромбоцитов составило 155×10^9 /л и 113×10^9 /л. Поскольку данные анализов не соответствовали выраженности геморрагического синдрома, был произведен подсчет количества тромбоцитов под микроскопом – 13×10^9 /л, т. е. аппараты ошибочно подсчитывали в качестве тромбоцитов осколки клеток. Обнаружено значительное повышение свободного гемоглобина в плазме крови – 2 г/л (норма до 0,04 г/л), содержание ЛДГ в сыворотке 7 997 ед/л. На основании этих данных диагностирована ТМА, начато лечение плазмаферезом в режиме плазмообмена, а на следующие сутки, поскольку сохранялась анурия, – гемодиализом. С целью уточнения причины ТМА кровь направлена на исследование активности ADAMTS-13, которая составила 50%, что исключало ТТП. Диагностирован аГУС, и начата терапия экулизумабом. В результате лечения концентрация ЛДГ снизилась до 1 659 ед/л, свободного

гемоглобина плазмы – до 0,3 г/л, отсутствовали клинические признаки гемолиза, количество тромбоцитов увеличилось до $124 \times 10^9/\text{л}$. Несмотря на проводимую терапию, купировавшую гематологические проявления ТМА, состояние больной оставалось тяжелым. Спустя 43 сут от поступления в отделение реанимации она скончалась от инфекционных осложнений.

Представленное наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики при развитии синдрома ТМА у пациентов с полиморбидной патологией. Разграничение аГУС, сепсиса и ДВС сильно затруднено тем, что развитие гемолиза, тромбоцитопении, почечной недостаточности наблюдается при многих заболеваниях, имеющих различный патогенез, включая перечисленные [37]. Пример описываемой пациентки свидетельствует о возможности развития у одного и того же больного сепсиса, осложнившегося синдромом ДВС и ГУС.

Большинство авторов рекомендуют разграничивать ДВС и аГУС [36, 37]. Однако у больных в критических состояниях эти два патологических процесса – ДВС и ТМА – могут развиваться одновременно. Более того, немало работ, в которых показано, что нередко триггером возникновения ТМА является инфекция [9], вызванная самыми различными патогенами – от бактерий до грибов [8, 15], вирусов [17], ВИЧ [32], микобактерий туберкулеза [27]. В представленном наблюдении триггером аГУС явился катетер-ассоциированный сепсис (рис. 3). Поэтому, если у больного с ТМА и аГУС подозревается/доказан сепсис, комплемент-блокирующая терапия должна проводиться одновременно с терапией сепсиса.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют преимущественно практические аспекты

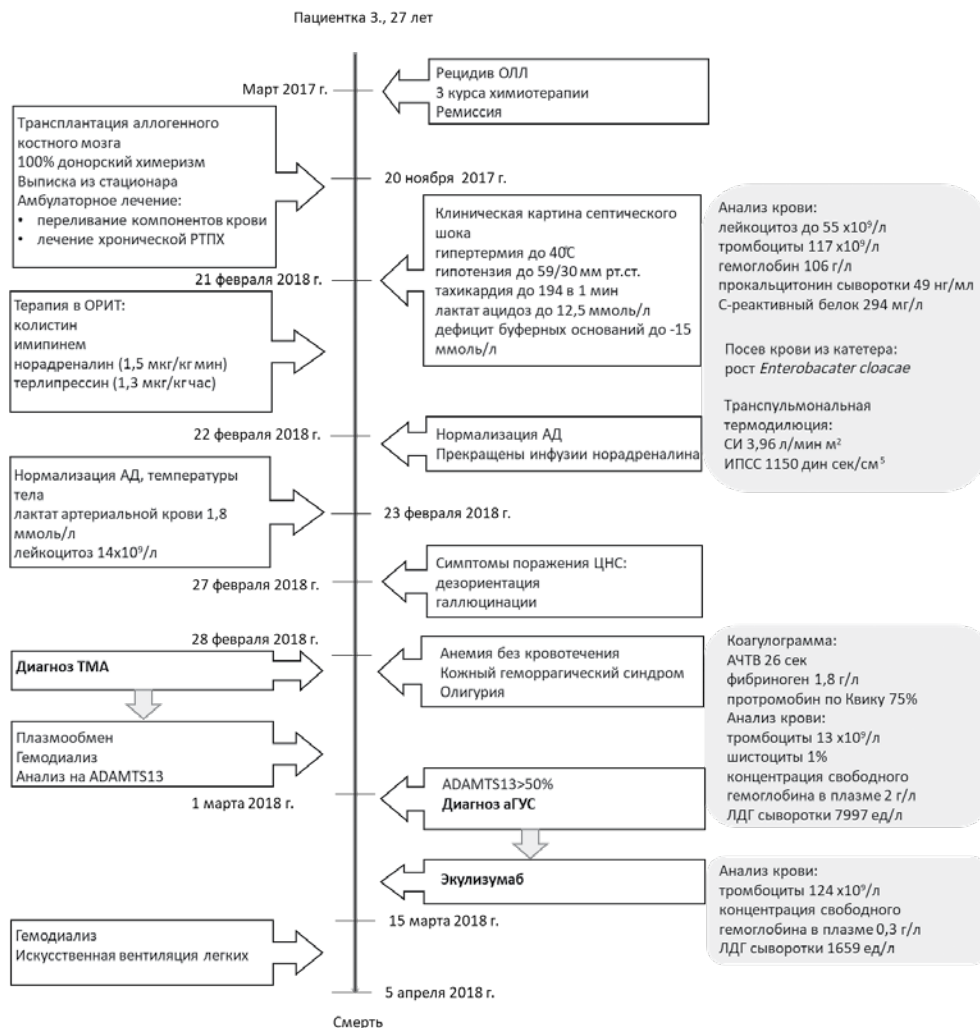


Рис. 3. Анамнез пациентки. Клиническое наблюдение № 2.

ИПСС – индекс периферического сосудистого сопротивления; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; СИ – сердечный индекс; РТПХ – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Fig. 3. The patient's history. Clinical case no. 2

PVRI – peripheral vascular resistance index; ALL – acute lymphoblastic leukemia; CI – cardiac index; GVHD – chronic graft versus host disease

(клинические проявления, алгоритм диагностики, подходы к лечению) относительно новой для врачей анестезиологов-реаниматологов проблемы – проблемы ТМА, частным вариантом которой является аГУС. К сожалению, до настоящего времени врачам ОРИТ в нашей стране эта проблема мало знакома. Очевидно, тому существует несколько причин. Во-первых, редкость многих заболеваний, относящихся к этой группе, включая и аГУС [9] (возможность того, что даже опытный анестезиолог-реаниматолог мог ранее не встретиться ни с одним подобным пациентом), во-вторых, одинаковые клинические проявления различных форм ТМА (МАГА, тромбоцитопения, органная дисфункция, нередко дебютирующая острым повреждением почек с последующей генерализацией микроангиопатического процесса, в который могут быстро вовлекаться и другие органы, а их поражение затем будет доминировать в клинической картине, имитируя острую хирургическую, кардиологическую или неврологическую патологию) [37], что затрудняет постановку нозологического диагноза. В-третьих, что особенно важно для диагностики аГУС, отсутствие специфических лабораторных маркеров этого заболевания [12]. До настоящего времени диагноз аГУС остается диагнозом исключения [12], установить который можно, лишь отвергнув диагнозы первичных и целого ряда вторичных ТМА [3], что требует тщательного сбора анамнеза, включая не только анамнез жизни, но также наследственный и акушерский анамнезы, углубленного обследования пациента с применением современных лабораторных и инструментальных методов, которые, к сожалению, не всегда и не везде доступны. Таким образом, основными моментами в процессе верификации диагноза аГУС являются констатация ТМА, исключение ТТП и STEC-ГУС [3, 12] с одновременным формированием плана обследования. И если для уточнения нозологического диагноза могут потребоваться время (как правило, в пределах 3–7 дней) и слаженные действия мультидисциплинарной команды специалистов, то для диагностики ТМА в условиях ОРИТ достаточно бывает нескольких часов (не более 1 сут) и квалифицированного врача анестезиолога-реаниматолога.

Подозрение на ТМА базируется на наличии тромбоцитопении и гемолитической анемии у пациента с признаками органной дисфункции (чаще всего – поражение почек или центральной нервной системы, однако возможно одновременное поражение сердца, легких, желудочно-кишечного тракта и др.) [3, 37]. Под тромбоцитопенией понимается снижение числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ или более чем на 25% от исходного уровня, если он известен. Микроангиопатический генез гемолиза устанавливают на основании обнаружения у пациента с анемией высокого уровня ЛДГ более 1% шизоцитов в мазке периферической крови, отрицательной прямой пробы Кумбса и, если доступно, резко сниженной концентрации гаптоглобина сыворотки. Сочетание

перечисленных признаков позволяет констатировать ТМА [3].

Для дифференциальной диагностики между аГУС и STEC-ГУС международные эксперты рекомендуют выполнять анализ кала или ректального мазка на наличие шига-токсина *Escherichia coli* всем больным с ТМА, однако в клинической практике это чаще требуется только пациентам с признаками поражения желудочно-кишечного тракта, особенно с диареей [1, 3].

Разграничение аГУС и ТТП основано на определении активности ADAMTS13, металлопротеиназы, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда на мелкие фрагменты с низкой тромбогенностью, что в конечном итоге ограничивает микроциркуляторное тромбообразование. Дефицит активности фермента играет ключевую роль в патогенезе ТТП, и его значение менее 10% является диагностическим маркером этого заболевания [3]. При других формах ТМА, включая аГУС, активность ADAMTS13 либо нормальна, либо в разной степени снижена, но всегда превышает 10%. Активность ADAMTS13 в большинстве случаев прямо коррелирует с выраженностью тромбоцитопении, в связи с чем при умеренном снижении числа тромбоцитов (не ниже $70 \times 10^9/\text{л}$) ее определением можно пренебречь [16]. Поскольку исследование активности ADAMTS13 не всегда доступно, а его выполнение занимает в лучшем случае 1 сут, с высокой вероятностью исключить ТТП позволяет сочетание числа тромбоцитов $> 30 \times 10^9/\text{л}$ и повышения сывороточной концентрации креатинина ≥ 200 мкмоль/л [7]. Однако до получения результатов исследования в любом случае необходимы трансфузии свежзамороженной плазмы. Взятие крови на исследование ADAMTS13 необходимо выполнять строго до начала лечения свежзамороженной плазмой [3].

Установить диагноз аГУС со стопроцентной точностью, безусловно, позволяет генетическое исследование системы комплемента. Однако для его выполнения требуется много времени (несколько месяцев), в связи с чем в момент острого эпизода ТМА оно бесполезно. Кроме того, генетический дефект удастся идентифицировать лишь у 50–70% пациентов с аГУС, так что даже выполнение исследования в будущем не гарантирует его обнаружения, причем отсутствие мутаций не исключает диагноза аГУС [5, 13, 24]. Верификацию данного диагноза затрудняет еще один важный момент. По современным представлениям, генетическая аномалия системы комплемента лишь предрасполагает к развитию аГУС [3]. Для реализации этой предрасположенности необходимо воздействие внешних факторов, являющихся триггерами ТМА – инфекции, лекарств, аутоиммунных заболеваний (в первую очередь системная красная волчанка или АФС), но особенно беременности с ее возможными осложнениями (преэклампсия, HELLP-синдром, кровотечение, оперативное родоразрешение

и др.) [12]. Роль в индукции аГУС многочисленных акушерских осложнений, следующих одно за другим в короткий период времени, иллюстрирует первое клиническое наблюдение. Хотя заболевание дебютировало признаками преэклампсии, родоразрешение не сопровождалось положительной динамикой в состоянии пациентки, напротив, последнее неуклонно ухудшалось, даже несмотря на своевременно начатую интенсивную терапию, что и дало основание заподозрить аГУС уже в 1-е сут после родов. Перечисленные осложнения беременности сегодня рассматривают как дополнительные комплемент-активирующие состояния, способные привести к чрезмерной активации комплемента у генетически предрасположенных лиц [30]. При этом следует помнить, что преэклампсия и HELLP-синдром сами являются специфическими «акушерскими» формами ТМА [12], не только клинические проявления которых аналогичны аГУС, но и гистологические признаки (гломерулярный эндотелиоз) идентичны таковым при первичных ТМА [16, 19, 34]. То же касается и АФС – его специфический, так называемый микроангиопатический вариант – катастрофический АФС, развивается вследствие повреждения эндотелиальных клеток, опосредованного воздействием антифосфолипидных антител [12]. Эти примеры только подтверждают сложности, с которыми сталкиваются врачи ОРИТ при поступлении в их отделения взрослых пациентов с ТМА. Дифференциальная диагностика ТМА в педиатрической практике также имеет свои особенности, которые заслуживают отдельного освещения.

Наиболее сложным в дифференциальной диагностике ТМА является разграничение аГУС и сепсиса с ДВС-синдромом [37].

Взаимоотношения аГУС и сепсиса, аГУС и ДВС-синдрома не часто освещаются в литературе, хотя точный нозологический диагноз в этих случаях особенно важен, поскольку обеспечивает своевременное начало адекватной терапии и определяет прогноз.

Сепсис, с одной стороны, может явиться триггером ГУС, а с другой – осложняет течение последнего [3], как это произошло у пациентки в клиническом наблюдении № 2. В литературе описаны случаи ТМА, индуцированные инфекцией. В ретроспективном исследовании, охватывающем 10-летний период, приведено 65 пациентов с различными формами ТМА (ГУС, аГУС, ТТП), причем у 69% из них развитию ТМА предшествовала инфекция, которую авторы рассматривают как фактор риска развития ТМА [9]. Наиболее часто ТМА была индуцирована бактериальной инфекцией, возбудителями которой были *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* [9]. Кроме того, описаны два случая сепсиса у пациенток в возрасте 23 и 49 лет, вызванных *Acinetobacter baumannii*, осложнившихся ТТП, активность ADAMTS-13 в одном случае была столь мала, что ее определить не

удалось, а в другом составила 4%. У обеих пациенток выявлены ингибиторы к ADAMTS-13 в концентрациях 5 и 10 ед/мл соответственно. Опубликовано наблюдение 69-летней пациентки с септическим шоком, вызванным микобактериями туберкулеза, осложнившимся развитием ТМА [26]. Триггером ТМА могут явиться не только бактериальные патогены, но и вирусы. Описаны семь случаев ТМА, индуцированных цитомегаловирусом у больных после трансплантации солидных органов, причем для лечения ТМА только у одного пациента применялся экулизумаб, у остальных пациентов эффект был достигнут в результате противовирусной терапии ганцикловиром или фоскарнетом, а также внутривенного введения иммуноглобулинов и плазмаобмена [17]. ТМА явилась первым клиническим проявлением инфекции, вызванной ВИЧ, причем ремиссия ТМА достигнута с помощью плазмаобмена и антиретровирусной терапии [32]. Таким образом, эффективная антибактериальная и противовирусная терапия являются залогом успешного лечения ТМА. Предполагают, что бактериальные или вирусные патогены приводят к повреждению тромбоцитов и эндотелия, способствуя развитию ТМА у больных, у которых имеются предрасполагающие факторы (аутоиммунные, генетические, лекарственные и т. д.) [9].

В приведенном клиническом наблюдении у больной после трансплантации костного мозга триггером ТМА явился сепсис, вызванный *Enterobacter cloacae*. В этой связи представляет интерес применение экулизумаба. Лечение экулизумабом повышает риск менингококковой инфекции, потому его назначению должна предшествовать вакцинация против менингококка. Однако у больных после трансплантации костного мозга, получающих массивную антибактериальную терапию, экулизумаб может назначаться без предшествующей вакцинации: ни у одного из 30 больных, получавших экулизумаб по поводу ТМА после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, не выявлено менингококковой инфекции [18]. С другой стороны, сам по себе экулизумаб может оказаться эффективен в терапии сепсиса. Активация системы комплемента является одним из патогенетических механизмов сепсиса, поэтому блокада C5a системы комплемента может улучшить результаты лечения сепсиса [21]. В экспериментах на крысах лечение моноклональным анти-C5a иммуноглобулином (аналог экулизумаба) в модели грамположительного и грамотрицательного сепсиса (пункция и лигирование слепой кишки) значительно повышало выживаемость по сравнению с животными, получавшими поликлональный иммуноглобулин (72% против 40% через 12 ч наблюдения и 63% против 37% через 36 ч наблюдения) [21].

Особую остроту проблема ТМА приобрела сегодня в акушерской практике. Разобраться в этих причинно-следственных связях – сложная задача, на решение которой у анестезиологов-реаниматологов в силу тяжести состояния подобных пациен-

тов отпущено мало времени. Тем не менее следует помнить, что лихорадка у пациентов с характерной триадой ТМА требует обязательного исключения сепсиса [11], хотя повышение температуры тела может наблюдаться и при первичных ТМА [36]. Важным дифференциально-диагностическим признаком может служить величина АД: для пациентов с аГУС характерна артериальная гипертензия, в большинстве случаев тяжелая или злокачественная [3], тогда как сепсису свойственна артериальная гипотензия [33]. Необходимо отметить, что повышение концентрации в крови маркеров системного воспалительного ответа, в первую очередь С-реактивного белка, не всегда помогает дифференцировать сепсис и аГУС, поскольку развитие синдрома системного воспалительного ответа характерно не только для тяжелого воспаления [29], но и для генерализованного ишемического повреждения органов в рамках ТМА, однако в последнем случае выраженность синдрома системного воспалительного ответа, как правило, бывает меньшей [11, 22]. Другие показатели, важные для четкой дифференциальной диагностики ТМА и сепсиса, представлены в табл. 1 [3, 4, 11, 20, 31].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ТМА/аГУС и сепсиса

Table 1. Differential diagnostics between TMA/aHUS and sepsis

Лабораторные показатели	ТМА/аГУС	Сепсис
Лактатдегидрогеназа	повышение	норма или повышение
Гаптоглобин	снижение	норма
Шизоциты	> 1%	< 1%
С-реактивный белок	норма или повышение	повышение в 2 раза выше нормы
Прокальцитонин	норма	более 2 нг/мл

Не менее сложны также взаимоотношения аГУС и ДВС-синдрома, особенно если учесть, что последний, как и аГУС, характеризуется развитием микроциркуляторных тромбозов с тромбоцитопенией потребления и полиорганной дисфункцией [37]. Однако в отличие от аГУС, основным звеном патогенеза которого является комплемент-опосредованное повреждение эндотелия и тромбоцитов, в основе ДВС-синдрома лежит активация плазменного звена коагуляции и фибринолиза [23, 35]. ДВС-синдром и аГУС могут иметь общие триггеры, в частности, беременность и ее осложнения или инфекции. Последние способны активировать не только систему комплемента, но и систему гемостаза за счет освобождения бактериальных липополисахаридов и провоспалительных цитокинов [10, 28]. Сепсис может стать триггером и ДВС, и аГУС, хотя, безусловно, ДВС-синдром встречается существенно чаще (примерно в 150 раз) аГУС [36, 37]. Однако следует помнить, что любая ТМА, включая аГУС, нередко осложняется развитием ДВС, тогда

как лишь у 15% пациентов с ДВС диагностируют ТМА [37].

Дифференциальная диагностика между аГУС и ДВС чрезвычайно трудна не только потому, что оба этих синдрома имеют сходную клиническую картину, но еще и потому, что ни для одного из них не существует сегодня единственного специфического лабораторного маркера [3, 14]. Диагноз аГУС возможно установить только после исключения широкого спектра первичных и вторичных ТМА, а диагноз ДВС-синдрома ставится по комплексу лабораторных признаков, характеризующих разные звенья системы гемостаза, причем тромбоцитопения характерна в обоих случаях [3, 12, 14]. Таким образом, дифференциальная диагностика аГУС и ДВС предусматривает обязательное исследование коагуляционных тестов и маркеров внутрисосудистого свертывания крови в динамике у любого пациента, поступающего в ОРИТ с подозрением на ТМА (табл. 2).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ТМА/аГУС и ДВС

Table 2. Differential diagnostics between TMA/aHUS and DIC

Лабораторные показатели	ТМА/аГУС	ДВС
Гаптоглобин	снижен	норма
Фибриноген	норма	< 2 г/л
Продукты деградации фибрина	норма	повышение
D-димер	норма или повышен	повышение
Антитромбин III	норма	снижение
АЧТВ	норма	более чем в 1,5–2 раза выше нормы
Протромбиновое время	норма	критическое увеличение более 1,5

При этом у пациента с аГУС, осложненным ДВС-синдромом, коагуляционные показатели будут соответствовать ДВС-синдрому.

Выводы

Тромботические микроангиопатии, представляющие собой группу заболеваний с одинаковыми клинико-лабораторными проявлениями и морфологическими признаками при различных патогенетических механизмах, превратились сегодня в серьезную общемедицинскую проблему, для решения которой необходимо объединение усилий клиницистов различных специальностей. Поскольку для многих ТМА, и в том числе для аГУС, характерно тяжелое, иногда фульминантное течение, нередко развитие синдрома полиорганной недостаточности уже в дебюте заболевания, очевидно, что важная роль в междисциплинарной команде специалистов, принимающих участие в лечении таких пациентов, должна принадлежать

анестезиологам-реаниматологам. К сожалению, до настоящего времени последние были мало знакомы с заболеваниями, входящими в группу ТМА. Это было обусловлено редкостью данного вида патологии, сложностями диагностики, свойством клинической картины ТМА маскироваться под более частые и привычные для врача анестезиолога-реаниматолога заболевания и их осложнения, в частности сепсис и ДВС-синдром. Однако сегодня, благодаря совершенствованию методов диагностики и подходов к лечению больных ТМА, врачи ОРИТ получили возможность достаточно длительно наблюдать их, а значит, и установить диагноз того или иного конкретного заболевания из этой группы. Это требует от врачей анестезио-

логов-реаниматологов расширения знаний по проблеме ТМА, умения в короткий срок заподозрить и подтвердить диагноз этого синдрома, наметить план необходимого для верификации нозологического диагноза обследования, принять решение о незамедлительном начале «терапии первой линии» – лечении трансфузиями свежезамороженной плазмы. Именно этой цели – научить врачей ОРИТ своевременно диагностировать ТМА – и служит данная статья, в которой изложены основные понятия, относящиеся к проблеме ТМА, охарактеризованы ее клинко-лабораторные проявления, представлен алгоритм диагностики синдрома ТМА, намечены пути дифференциальной диагностики ТМА, сепсиса и ДВС-синдрома.

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. Козловская Н., Прокопенко Е., Эмирова Х. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // *Нефрология и диализ*. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 242–264.
2. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Добронравов В. А. Атипичный гемолитико-уремический синдром в отделении реанимации и интенсивной терапии экзотика или нет? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – № 3. – С. 71–73.
3. Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome // *Chest*. – 2017. – Vol. 152, № 2. – P. 424–434.
4. Bommer M., Wölfle-Guter M., Bohl S. et al. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2018. – Vol. 115. – P. 327–334.
5. Bresin E., Pinto S., Goodship T. H. J. et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype // *J. Amer. Society Nephrol.* – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 475–486.
6. Campistol J. M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document // *Nefrologia*. – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 27–45.
7. Coppo P. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. e10208. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010208.
8. Coppo P., Adrie C., Azoulay E. et al. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? // *Intens. Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 564–569.
9. Douglas K. W., Pollock K. G. J., Young D. et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: A single-institution experience // *J. Clin. Apheresis*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 47–53.
10. Duburcq T., Tournays A., Gnemmi V. et al. Impact of obesity on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation // *Shock*. – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 341–347.
11. Erickson Y. O., Samia N. I., Bedell B. et al. Elevated procalcitonin and C-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients // *J. Clin. Apheresis*. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 150–154.
12. Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V. et al. Haemolytic uraemic syndrome // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 681–696.
13. Frémeaux-Bacchi V. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults // *Clin. J. Amer. Society Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 554–562.

REFERENCES

1. Kozlovskaya N., Prokopenko E., Emirova Kh. et al. Clinical recommendation for diagnostics and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya i Dializ*, 2015, vol. 17, no. 3, pp. 242–264. (In Russ.)
2. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Dobronravov V.A. Atypical hemolytic uremic syndrome - is it something exotic for intensive care unit or not? *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*, 2016, no. 3, pp. 71–73. (In Russ.)
3. Azoulay E., Knoebl P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest*, 2017, vol. 152, no. 2, pp. 424–434.
4. Bommer M., Wölfle-Guter M., Bohl S. et al. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Deutsches Arzteblatt International*, 2018, vol. 115, pp. 327–334.
5. Bresin E., Pinto S., Goodship T.H.J. et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J. Amer. Society Nephrol.*, 2013, vol. 24, no. 3, pp. 475–486.
6. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 27–45.
7. Coppo P. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. e10208. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010208.
8. Coppo P., Adrie C., Azoulay E. et al. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? *Intens. Care Med.*, 2003, vol. 29, pp. 564–569.
9. Douglas K.W., Pollock K.G.J., Young D. et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: A single-institution experience. *J. Clin. Apheresis*, 2010, vol. 25, no. 2, pp. 47–53.
10. Duburcq T., Tournays A., Gnemmi V. et al. Impact of obesity on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock*, 2015, vol. 44, no. 4, pp. 341–347.
11. Erickson Y.O., Samia N.I., Bedell B. et al. Elevated procalcitonin and C-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients. *J. Clin. Apheresis*, 2009, vol. 24, no. 4, pp. 150–154.
12. Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V. et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, 2017, vol. 390, pp. 681–696.
13. Frémeaux-Bacchi V. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide french series comparing children and adults. *Clin. J. Amer. Society Nephrol.*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 554–562.

14. Gando S, Levi M. and Toh C.-H. Disseminated Intravascular Coagulation. // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 2, №2. – DOI:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00327-4.
15. George J.N., Nester C. M. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy // *New Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 654–666.
16. Gupta M., Feinberg B. B., Burwick R. M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – Vol. 12. – P. 29–34.
17. Java A., Edwards A., Rossi A. et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature // *Transpl. Int.* – 2015. – Vol. 28, № 9. – P. 1121–1125.
18. Jodele S., Dandoy C. E., Danziger-Isakov L. et al. Terminal complement blockade after hematopoietic stem cell transplantation is safe without meningococcal vaccination // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 1337–1340.
19. Larsen F.F. and Petersen J. A. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review // *Eur. J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 46–50.
20. Laudes I. J., Chu J. C., Sikranth S. et al. Anti-C5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis // *Am. J. Pathology*. – 2002. – Vol. 160, № 5. – P. 1867–1875.
21. Laurence J., Haller H., Mannucci P. M. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (ahus): essential aspects of an accurate diagnosis // *Clin. Advanc. Hematol. Oncol.* – 2016. – Vol. 14, № 11. – P. 2–15.
22. Levi M., Toh C. H., Thachil J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation // *Brit. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 145. – P. 24–33.
23. Noris M. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype // *Clin. J. Am. Society Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, № 10. – P. 1844–1859.
24. Orpha-net 2019. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Portal for rare disease and orphan drugs. (2019). DOI:https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.1.78.
25. Pène F., Papo T., Brudy-Gulpe L. et al. Septic shock and thrombotic microangiopathy due to mycobacterium tuberculosis in a nonimmunocompromised patient // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 1347–1348.
26. Van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation // *Semin. Thrombosis and Hemostasis*. – 2001. – Vol. 27, № 6. – P. 639–651.
27. Prucha M., Bellingan G., Zazula R. Sepsis biomarkers // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 440. – P. 97–103.
28. Regal J. F., Gilbert J. S., Burwick R. M. The complement system and adverse pregnancy outcomes // *Molec. Immunol.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 56–70.
29. Salvadori M. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations // *World J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 56–76.
30. Sarmiento M., Balcells M. E., Ramirez P. Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: A case report and review of the literature // *J. Med. Case Reports*. – 2016. – Vol. 10. – P. 152.
31. Seymour C. W., Liu V. X., Iwashyna T. J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–774.
32. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia // *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2015. – Vol. 24. – P. 31–38.
33. Taylor Jr. F., Toh C.-H., Hoots W. K. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1327–1330.
34. Vincent J.-L., Castro P., Hunt B. J. et al. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 158.
35. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy // *Thrombosis J.* – 2018. – Vol. 16, № 14. – DOI:https://doi.org/10.1186/s12959-018-0168-2.
36. Williams L. A., Marques M. B. Pathology consultation on the diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs) // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 145. – P. 158–165.
37. Zhaoyue W., Ziqiang Y., Jian S. et al. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: A fatal fulminant syndrome // *Clin. Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 251–253.
14. Gando S, Levi M. and Toh C.-H. Disseminated Intravascular Coagulation. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. doi: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00327-4.
15. George J.N., Nester C.M. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, pp. 654–666.
16. Gupta M., Feinberg B.B., Burwick R.M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension*, 2018, vol. 12, pp. 29–34.
17. Java A., Edwards A., Rossi A. et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. *Transpl. Int.*, 2015, vol. 28, no. 9, pp. 1121–1125.
18. Jodele S., Dandoy C.E., Danziger-Isakov L. et al. Terminal complement blockade after hematopoietic stem cell transplantation is safe without meningococcal vaccination. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2016, vol. 22, no. 7, pp. 1337–1340.
19. Larsen F.F. and Petersen J.A. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur. J. Intern. Med.*, 2017, vol. 45, pp. 46–50.
20. Laudes I.J., Chu J.C., Sikranth S. et al. Anti-C5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis. *Am. J. Pathology*, 2002, vol. 160, no. 5, pp. 1867–1875.
21. Laurence J., Haller H., Mannucci P.M. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (ahus): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin. Advanc. Hematol. Oncol.*, 2016, vol. 14, no. 11, pp. 2–15.
22. Levi M., Toh C.H., Thachil J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Brit. J. Haematol.*, 2009, vol. 145, pp. 24–33.
23. Noris M. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Society Nephrol.*, 2010, vol. 5, no. 10, pp. 1844–1859.
24. Orpha-net 2019. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Portal for rare disease and orphan drugs. (2019). doi: https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.1.78.
25. Pène F., Papo T., Brudy-Gulpe L. et al. Septic shock and thrombotic microangiopathy due to mycobacterium tuberculosis in a nonimmunocompromised patient. *Arch. Intern. Med.*, 2001, vol. 161, pp. 1347–1348.
26. Van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thrombosis and Haemostasis*, 2001, vol. 27, no. 6, pp. 639–651.
27. Prucha M., Bellingan G., Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin. Chim. Acta.*, 2015, vol. 440, pp. 97–103.
28. Regal J.F., Gilbert J.S., Burwick R.M. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Molec. Immunol.*, 2015, vol. 67, no. 1, pp. 56–70.
29. Salvadori M. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J. Nephrol.*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 56–76.
30. Sarmiento M., Balcells M.E., Ramirez P. Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: A case report and review of the literature. *J. Med. Case Reports*, 2016, vol. 10, pp. 152.
31. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 762–774.
32. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia. *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2015, vol. 24, pp. 31–138.
33. Taylor Jr.F., Toh C.H., Hoots W.K. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.*, 2001, vol. 86, pp. 1327–1330.
34. Vincent J.L., Castro P., Hunt B.J. et al. Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies – what intensivists need to know. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 158.
35. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombosis J.*, 2018, vol. 16, no. 14, doi: https://doi.org/10.1186/s12959-018-0168-2.
36. Williams L.A., Marques M.B. Pathology consultation on the diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs). *Am. J. Clin. Pathol.*, 2016, vol. 145, pp. 158–165.
37. Zhaoyue W., Ziqiang Y., Jian S. et al. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: A fatal fulminant syndrome. *Clin. Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 251–253.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Козловская Наталья Львовна

ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева» ДЗ г. Москвы,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая Центром помощи беременным женщинам
с патологией почек и мочевыводящих путей.
129327, Москва, ул. Ленская, д. 15.
E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Галстян Геннадий Мартинович

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии.
125167, Москва, Новый Зыковский пр., д. 4.
E-mail: gengalst@gmail.com
Тел.: 8 (495) 612-48-59.

Степанюк Владимир Николаевич

ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»,
врач анестезиолог-реаниматолог Приморского краевого
центра анестезиологии-реаниматологии.
690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, д. 57.
E-mail: stepdoc@mail.ru
Тел./факс: 8 (4232) 40-05-19.

FOR CORRESPONDENCE:

Natalya L. Kozlovskaya

City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Center for Pregnant Women with Renal
and Urinary Tract Pathology.
15, Lenskaya St., Moscow, 129327
Email: nkozlovskaya@yandex.ru

Gennady M. Galstyan

National Medical Research Center of Hematology,
Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
4, Noby Zykovskiy Lane, Moscow, 125167
Email: gengalst@gmail.com
Phone.: +7 (495) 612-48-59.

Vladimir N. Stepanyuk

Primorskaya Regional Clinical Hospital no. 1
Anesthesiologist and Emergency Physician of Primorsky
Anesthesiology and Intensive Care Center.
57, Aleutskaya St., Vladivostok, 690091.
Email: stepdoc@mail.ru
Phone/Fax: +7 (4232) 40-05-19.

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-77-82>

ВИРУСНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОТЕКОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОМОЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА*

Н. В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, А. А. ВИЛЬНИЦ^{1,2}, Е. Ю. ГОРЕЛИК¹, Н. Ф. ПУЛЬМАН¹, А. И. КОНЕВ^{1,2}, Е. Ю. СКРИПЧЕНКО^{1,2}¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, РФ²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Представлено клиническое наблюдение пациента 14 лет с вирусным менингоэнцефалитом, осложненным отеком головного мозга и комой, вызванным вирусами простого герпеса. Комплексная этиопатогенетическая терапия имела недостаточную эффективность в связи с поздним обращением за медицинской помощью и началом лечения. Показано, что L-лизина эсцинат при внутривенном введении курсом 10 инфузий в разовой дозе 0,15 мг/кг 2 раза в сутки даже на поздних сроках энцефалита, осложненного отеком головного мозга и имеющего крайне тяжелое течение, высокоэффективен за счет своего многофакторного действия.

Ключевые слова: дети, энцефалит, отек головного мозга, мозговая кома, L-лизина эсцинат

Для цитирования: Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Горелик Е. Ю., Пульман Н. Ф., Конев А. И., Скрипченко Е. Ю. Вирусный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга и комой: эффективность комплексной терапии с применением L-лизина эсцината // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 77-82. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-77-82

VIRAL MENINGOENCEPHALITIS COMPLICATED WITH CEREBRAL EDEMA AND COMA: EFFICACY OF COMPLEX THERAPY WITH L-LYSIN ESCINATE

N. V. SKRIPCHENKO^{1,2}, A. A. VILNITZ^{1,2}, E. Y. GORELIK¹, N. F. PULMAN¹, A. I. KONEV^{1,2}, E. YU. SKRIPCHENKO^{1,2}¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation²St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

The article presents a clinical case of a 14-year-old patient with viral meningoencephalitis complicated with cerebral edema and a brain coma caused by herpes simplex viruses. Comprehensive etiopathogenetic therapy was not sufficiently effective due to the late referral for medical help and the late start of treatment. It has been shown that the use of the L-lysine escinate preparation up to 10 intravenous injections in a single dose of 0.15 mg/kg twice a day, even in the later stages of encephalitis, which has an extremely severe course due to cerebral edema development, is highly effective due to its multifactorial actions.

Key words: children, encephalitis, cerebral edema, brain coma, L-lysine escinate

For citations: Skripchenko N.V., Vilnitz A.A., Gorelik E.Y., Pulman N.F., Konev A.I., Skripchenko E.Yu. Viral meningoencephalitis complicated with cerebral edema and coma: efficacy of complex therapy with L-lysine escinate. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 77-82. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-77-82

Нейроинфекции у детей отличаются быстротой развития и частыми осложнениями [9, 16]. Для энцефалитов характерными являются манифестация с общеинфекционных и общемозговых симптомов, развитие судорожного статуса, отек головного мозга (ОГМ) и комы, что в случае поздней и неадекватной терапии приводит у детей к неблагоприятному течению, вплоть до летального исхода [15]. Как писал основоположник советской нейрохирургии Н. Н. Бурденко, «тот, кто владеет искусством лечить и предупреждать отек головного мозга, владеет ключом к жизни и смерти больного». В связи с этим на протяжении десятков лет разрабатывались лекарственные препараты, направленные на предупреждение и купирование отека головного мозга. В арсенале противоотечных препаратов, используемых в Российской Федерации при лечении отека головного мозга у детей, лидируют диуретики, мак-

симальная эффективность которых наблюдается при начальных явлениях отека и сомнительна при его прогрессировании с развитием дислокационного синдрома [9]. Многие из применяемых препаратов обладают серьезными побочными эффектами. В связи с этим актуальным является вопрос подбора адекватных, безопасных и эффективных противоотечных лекарственных средств.

В конце 90-х годов прошлого столетия украинскими фармакологами разработан препарат L-лизина эсцинат, противоотечное действие которого связывают со способностью нормализовать сосудисто-тканевую проницаемость. Препарат представляет собой водорастворимую соль аминокислоты L-лизина и эсцина (плоды конского каштана, *Aesculus hippocastanum*). В состав препарата в качестве стабилизатора входит спирт этиловый 96%. При внутривенном введении L-лизина эсцинат бы-

* Редакционная коллегия обращает внимание, что использование у детей препаратов "off-label" с научно-исследовательской целью не означает возможности применения их в рутинной практике

стро распадается в крови на ионы лизина и эсцина, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эсцин – основное действующее вещество, определяющее фармакологические свойства препарата [5, 8, 12, 14, 16]. За счет взаимодействия между остатком глюкуроновой кислоты и аминокислотами лизином и аргинином мембранных белков эндотелиоцитов, эсцин адсорбируется на их поверхности и, изменяя их физико-химические свойства, облегчает диффузию тканевой жидкости, направленную внутрь капилляра [9, 10]. Помимо противоотечного, препарат обладает противовоспалительным эффектом за счет подавления фосфолипазной активности, влияния на кору надпочечников и увеличения секреции глюкокортикостероидов; угнетает активность лизосомальных гидролаз и препятствует расщеплению мукополисахаридов в стенках капилляров и окружающей их соединительной ткани. L-лизина эсцинат понижает активность аутолитических ферментов, проявляет антагонизм в отношении брадикинина и серотонина и, таким образом, нормализуя капиллярную проницаемость, уменьшает выраженность экссудативного и воспалительного процесса [1, 7, 8]. Нейропротективное действие эсцина на ранних этапах ишемии мозга обусловлено подавлением провоспалительной активности эндотелиальных клеток, вызванной гипоксией. L-лизина эсцинат стабилизирует проницаемость гематоэнцефалического барьера [10]. На уровне тканей, страдающих от гипоксии, L-лизина эсцинат нормализует содержание аденозинтрифосфата (АТФ) в эндотелиоцитах, подавляет активность фосфолипазы-A2 и высвобождение арахидоновой кислоты, подавляет процессы перекисного окисления липидов, угнетает адгезию нейтрофилов [2].

В 2011 г. L-лизина эсцинат зарегистрирован в качестве лекарственного средства в России, в 2006 г. – в Республике Беларусь. Фармакокинетика в настоящий момент изучена недостаточно. L-лизина эсцинат вводят строго внутривенно медленно, капельно в объеме 5–10 мл (максимальная суточная доза 20 мл), предварительно добавив в 50–100 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Курс лечения, как правило, составляет от 2 до 8 дней в зависимости от состояния больного и эффективности терапии.

Ранее проведенные клинические исследования показали эффективность препарата при нарушениях мозгового кровообращения, травматических повреждениях спинного и головного мозга, отеках синдромах различной этиологии, в том числе с вовлечением опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся локальными расстройствами кровоснабжения и болевым синдромом; отеками-болевыми синдромами со стороны позвоночника, конечностей; тяжелых нарушениях венозного кровообращения нижних конечностей при остром тромбозе, сопровождающихся отеком-воспалительным синдромом [2, 6]. По данным разных авторов, во время терапии L-лизина эсцинатом у

пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения наблюдаются ускоренное восстановление уровня бодрствования и регресс неврологического дефицита, улучшение биоэлектрической активности мозга и параметров вегетативной регуляции. При гипертоническом кризе улучшается общее самочувствие, снижается интенсивность головной боли за счет предупреждения формирования вазогенного отека головного мозга, повышения тонуса мозговых вен, улучшения венозного оттока [12]. Использование данного препарата позволяет достичь анальгетического эффекта при остеохондрозе в связи со значительным уменьшением выраженности корешкового синдрома [7, 8]. При лечении L-лизина эсцинатом пострадавших с ушибами головного мозга происходят более быстрое угасание неврологической симптоматики, восстановление когнитивных функций, отмечается существенный регресс расстройств сознания, в более ранние сроки нивелируется очаговый неврологический дефицит, сглаживаются общемозговые и вестибуломожжечковые нарушения [3].

Несмотря на то что данный препарат с успехом используется для купирования различных отековых синдромов, в том числе отека головного мозга, у детей с 1 года жизни в Белоруссии и на Украине, в Российской Федерации применение разрешено только у лиц старше 18 лет [6]. Между тем опыт применения L-лизина эсцината, назначаемого off-label по решению консилиума детям с отеком головного мозга, при неэффективности «стандартных» методов терапии показал эффективность и безопасность.

В клинике ДНКЦИБ по решению консилиума off-label с противоотечной целью L-лизина эсцинат был применен у 7 детей с нейроинфекциями, осложненными развитием ОГМ, не купируемым традиционно используемыми препаратами. Применение L-лизина эсцината у пациентов данной категории продемонстрировало хорошую переносимость препарата и позволило повысить эффективность проводимого лечения.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение пациента В. 14 лет, доставленного без сознания в отделение интенсивной терапии и реанимации ДНКЦИБ 16.10.2016 г. с диагнозом «острый менингоэнцефалит после приступа генерализованных тонико-клонических судорог».

Из анамнеза заболевания известно, что накануне госпитализации ребенок прилетел из г. Сочи, где 06.10.2016 г. в течение суток отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C с кратковременными жалобами на боли в животе. 07.10. самочувствие нормализовалось, 13.10. отмечалась выраженная сонливость, 14.10. появились умеренные катаральные проявления, сопровождавшиеся повышением температуры тела до 38,5°C. С 14.10. по прилете в Санкт-Петербург самостоятельно отцом начат курс флемоксина. 14–15.10. – чувствовал общее недомогание, со 2-й половины дня 15.10. отмеча-

лась резкая сонливость, лег спать раньше обычного. Перед ночным сном 15.10. была однократная рвота на прием амброксола. 16.10. в 08:00 отец нашел ребенка в постели без сознания в приступе клонико-тонических судорог, продолжавшихся, со слов отца, около 2 мин. По окончании приступа у ребенка произошло непроизвольное мочеиспускание, отмечались постприступное оглушение, заторможенность, глубокой сон. После осмотра бригадой скорой помощи был экстренно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ДНКЦИБ.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, первых родов; масса при рождении 3 200 г, рост 51 см. Ранний анамнез, со слов родителей, не отягощен, психомоторное развитие – по возрасту, вакцинирован – по возрасту.

Экстренно бригадой РКЦ был госпитализирован в ДНКЦИБ, минуя приемный покой. У ребенка заподозрен герпес-вирусный энцефалит, осложненный судорожным синдромом. В ДНКЦИБ с поступления начато проведение комплексной этиопатогенетической терапии. Однако, учитывая нарастание общемозговой симптоматики в течение 1,5 ч с момента госпитализации, пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). 17.10. после осмотра специалистами и проведения люмбальной пункции диагноз трактовался как острый вирусный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга и судорожным синдромом; мозговая кома; острый левосторонний гемисинусит (по заключению лор-врача). После неотложных мероприятий проведена люмбальная пункция: в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) цитоз от 17.10. – 24×10^6 /л; мононуклеары – 77%; нейтрофилы – 23%, глюкоза – 5,6 ммоль/л, белок – 0,854 г/л.

18.10. проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга и гайморовых пазух, по данным которой выявлены признаки выраженного отека головного мозга преимущественно передних отделов, пристеночный отек пазух, картина левостороннего гемисинусита (рис. 1).

Заподозрен риногенный менингоэнцефалит, однако после повторного осмотра лор-врачом риногенная природа менингоэнцефалита исключена.

По данным микробиологического и вирусологического обследования: посевы, полимеразная цепная реакция на герпес-вирусы (вирус простого герпеса (ВПГ), вирус варицелла зостер (ВВЗ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), парвовирус В19, вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), энтеровирусы), ЦСЖ в фекалиях, моче, отделяемом из верхнечелюстных пазух не обнаружены. Методом иммуноцитохимии в крови обнаружена экспрессия антигенов ВПГ 1,2 и энтеровирусов на поверхности (в цитоплазме) лейкоцитов периферической крови. В крови методом иммуноферментного анализа выявлено наличие высокоавидных иммуноглобулинов (Ig)G к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ. В ЦСЖ выявлены IgM к

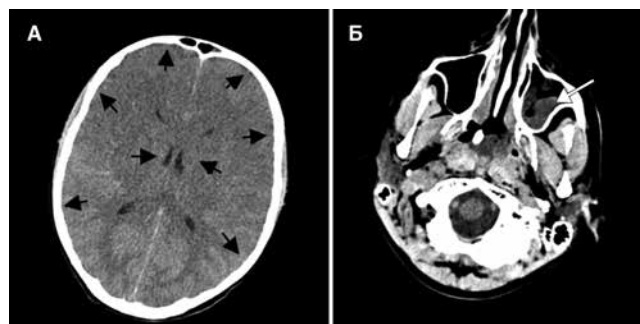


Рис. 1. КТ головного мозга (А) и придаточных пазух носа (Б) ребенка В., 14 лет

Стрелки: А. КТ признаки ОГМ – сужение субарахноидальных пространств, щелевидные боковые желудочки, Б. выраженный пристеночный отек в левой гайморовой пазухе

Fig. 1. CT of the brain (A) and nasal sinuses (Б) of child V., 14 years old

Arrows: A. CT signs of cerebral edema – narrowing of the subarachnoid spaces, slit-like lateral ventricles, Б. pronounced parietal edema in the left maxillary sinus

ЦМВ, ВЭБ. IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ отрицательные. Выявлены высокоавидные IgG к ВПГ1,2.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 03.11.2016 г. выявлены картина диффузного поражения кортикальных отделов лобных, височных, островковых и теменных долей, преимущественно в правой гемисфере, а также локальное поражение мозолистого тела (рис. 2).

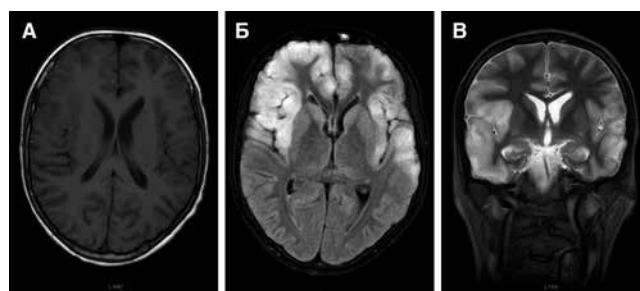


Рис. 2. МРТ головного мозга больного В., 14 лет (режимы: А.-FLAIR ИП, Б.-T2 ВИ) диффузное усиление МР-сигнала в области кортикальных отделов лобных, височных, островковых и теменных долей, преимущественно в правой гемисфере, а также локальное поражение мозолистого тела (МР-признаки энцефалита), сужение правого бокового желудочка на фоне локального церебрального отека

Fig. 2. Brain MRI of patient V., 14 years old (modes: A.-FLAIR PI, B.-T2 VI) diffuse amplification of MR signal in the cortical regions of the frontal, temporal, insular and parietal lobes, mainly in the right hemisphere, as well as local damage to the corpus callosum (MR signs of encephalitis), narrowing of the right lateral ventricle on the background of local cerebral edema

Учитывая данные комплексного лабораторного обследования, результаты МРТ головного мозга, ребенку выставлен окончательный диагноз: «острый

герпетический менингоэнцефалит, вызванный ВПГ1,2. Крайне-тяжелое течение. Осложнение: отек головного мозга, острый судорожный приступ от 16.10.2016 г. Кома 1-2». Сопутствующий диагноз: «генерализованная энтеровирусная инфекция (период реконвалесценции). Гнойный левосторонний гемисинусит неуточненной этиологии».

С 16.10. по 14.11.2016 г. мальчик находился в ОРИТ, где с 16 по 31.10. проводилась ИВЛ по тяжести состояния. В связи с длительно сохраняющейся церебральной недостаточностью за счет ОГМ в ОРИТ с момента поступления получал комплексную этиопатогенетическую терапию: ацикловир (30 мг/кг в 1 сут), габриглобин, метипред (1 000 мг/сут № 3), цефтриаксон (4 г/сут), конвулекс (30 мг/кг в 1 сут в/в), препараты интерферона α -2 (интераль, виферон), цитофлавин (до 10 мл/сут). С противоотечной целью с 16 по 18.10. получал маннитол до 1 г/кг в 1 сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние оставалось крайне тяжелым за счет сохраняющейся церебральной недостаточности на фоне ОГМ, синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ). На 6-е сут (22.10.) от момента госпитализации на фоне введения ацикловира отмечалось нарастание уровня мочевины и креатинина.

По решению консилиума с противоотечной целью off-label был назначен L-лизина эсцинат в разовой дозе 0,15 мг/кг 2 раза в сутки на 200 мл 0,9%-ного физиологического раствора внутривенно капельно, медленно (№ 10). Проведена коррекция противовирусной терапии: также off-label назначен панавир 100 мкг № 5, в/в, затем внутрь фамвир 0,25 г $\times$ 2 раза в сутки, 10 сут. На фоне проводимой терапии уже через 5–7 дней отмечалось постепенное улучшение состояния, появилось сознание, санировался ликвор (ЦСЖ от 30.10. в норме: цитоз – $5,0 \times 10^6$ /л; белок – 0,2 г/л).

В связи с улучшением состояния ребенок экстубирован на 16-й день от момента госпитализации (04.11.2016 г.). После экстубации (05.11.) выявлены сенсомоторная афазия, смешанная тетраплегия, преимущественно центрального характера. В связи с этим в дальнейшем на протяжении месяца проводилась последовательная ноотропная и нейропротекторная терапия: пирацетам, пантогам, цераксон, витамины группы В. На фоне данной терапии явления сенсомоторной афазии полностью регрессировали, двигательные функции восстановились до 3–4 баллов. Ходит, адекватен, позитивен, когнитивные функции сохранены.

При контрольных МР-исследованиях головного мозга от 25.11. выявлен грубый остаточный морфологический дефицит, наличие которого, бесспорно, связано с поздним началом терапии (рис. 3).

Выписан 02.12. (45-й день от момента госпитализации) с клинико-лабораторным выздоровлением под диспансерное наблюдение невролога по месту жительства с рекомендациями приема антиконвульсантов (конвулекс), ноотропов (пантогам), омега-3

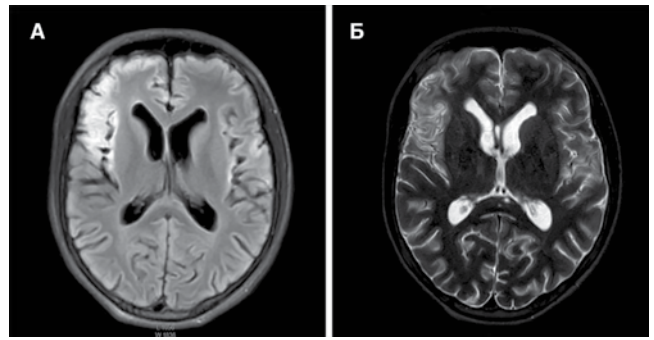


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента В., 14 лет, от 25.11.2016 г. (режимы: А.-FLAIR ИП, Б.-2 ВИ). В кортикальных отделах лобных, височных, островковых и теменных долей, преимущественно в правой гемисфере, определяются атрофические изменения мозговой ткани, викарная гидроцефалия (атрофические изменения)

Fig. 3. MRI of the brain of patient V., 14 years old, as of 25.11.2016 (modes: A.-FLAIR SP, B.-2 VI). In the cortical regions of the frontal, temporal, insular and parietal lobes, mainly in the right hemisphere, atrophic changes in the brain tissue, vicar hydrocephalus (atrophic changes) are visualized

жирных кислот, витаминов группы В, иммунопитания.

Катамнестическое наблюдение в последующие 3 года после заболевания показало полное восстановление моторных и психических функций, в школе учится на «хорошо» и «отлично». Отсутствие патологических изменений при ЭЭГ-видеомониторинге через год катамнестического наблюдения позволило отказаться от приема конвулекса. Со слов родителей, на МРТ головного мозга через 3 года от момента заболевания отмечаются изменения церебральных структур в виде глиозной трансформации в зонах кортикального поражения, умеренная внутренняя тривентрикулярная гидроцефалия.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует случай крайне тяжелого течения вирусного менингоэнцефалита, осложненного отеком головного мозга, комой и судорожным синдромом с поздним началом терапии. Безусловно, как показывает наш опыт, терапия должна быть комплексной, этиопатогенетической с максимально ранним назначением рекомбинантных интерферонов альфа-2b как препаратов первой линии защиты от любых вирусных инфекций. Однако применение традиционно используемых препаратов, включенных в клинические рекомендации по лечению энцефалитов у детей, может быть недостаточно эффективным, что имело место в представленном клиническом наблюдении. Следует отметить, что применение гормонов и маннитола с противоотечной целью может быть эффективно лишь при вазогенном отеке в 1-е, реже 2-е сут от начала заболевания. На поздних сроках заболевания имеют место цитотоксический отек-набухание головного мозга, а также выраженное нарушение венозного оттока, что усугубляет гипоксическое поражение мозговой ткани, и эти препараты не

имеют должного эффекта [9, 16]. Назначение L-лизина эсцината в подобных случаях является вполне оправданным, поскольку препарат нормализует сосудисто-тканевую проницаемость за счет снижения активности лизосомальных гидролаз и предупреждения расщепления мукополисахаридов в стенках капилляров и в окружающем интерстиции, влияет на кору надпочечников, стимулируя секрецию глюкокортикоидов, ингибирует активность фосфолипазы А2, нормализует содержание АТФ в эндотелиоцитах, с чем связано как антиоксидантное, ноотропное, так

и противовоспалительное действие. Кроме того, он оказывает венотонический эффект за счет повышения тонуса венозной стенки и улучшения венозного оттока. Следует отметить, что препарат эффективен и на поздних сроках заболевания [10–13].

Опыт, накопленный в клинике ДНКЦИБ по использованию L-лизина эсцината у 7 детей с нейроинфекциями, осложненными развитием ОГМ, не купируемым традиционно используемыми препаратами, свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости.

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. Барулин А. Е., Курушина О. В., Пучков А. Е. Комплексное лечение острой неспецифической боли в нижней части спины // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – № 2. – С. 38–42.
2. Гафуров Б. Г. Эффективность противоточного препарата L-лизина эсцината при церебральном инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2012. – № 12. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/12/031997-729820121224> (дата обращения 15.04.2019 г.).
3. Дюсембеков Е. К., Халимов А. Р., Курмаев И. Т. и др. Опыт применения препарата «L-лизин эсцинат» у пострадавших с очаговыми ушибами головного мозга // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2010. – Т. 4. № 21. – С. 32–36.
4. Елисеев Е. В., Недоросткова Т. Ю., Румянцева С. А. и др. Опыт коррекции отека мозга при церебральных инфарктах // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2012. – № 3. – С. 65–69.
5. Зокирова Д. Р., Норова Г. Ш., Рахимов Э. З. Влияние L-лизина эсцината на клиническое состояние больных острой гипертонической энцефалопатией // *Вестник экстренной медицины*. – 2012. – № 3. – С. 38–39.
6. Инструкция к препарату – URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ddf79178-b46d-4abe-8fc8-270c63f1457f&t
7. Кайшибаев Н. С., Кайшибаева Г. С., Жумагулова К. Г. и др. Опыт применения L-лизина эсцината в терапии больных с шейной радикулопатией // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2011. – Т. 4, № 25. – С. 35–39.
8. Лихачев С. А., Войтов В. В., Ващилин В. В. Опыт применения L-лизина эсцината в терапии неврологических проявлений поясничного остеохондроза // *Медицинские новости*. – 2012. – № 10. – С. 51–54.
9. Нейроинфекции у детей. Руководство для врачей / под ред. Скрипченко Н. В. СПб., 2015. – 855 с.
10. Парфенов В. А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2011. – № 4. – С. 99–102.
11. Петриков С. С., Солодов А. А., Бадьгов С. А. и др. Влияние L-лизина эсцината на внутричерепное давление у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, находящихся в критическом состоянии // *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. – 2016. – № 2. – С. 31–35.
12. Пизова Н. В. Клинический опыт применения L-лизина эсцината при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 107–110.
13. Пономарев Г. В., Шмонин А. А., Шумеева А. Г. и др. Морфофункциональная оценка действия L-лизина эсцината при экспериментальной ишемии спинного мозга у крыс // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 40–44.
14. Сапегин В. И., Сапегин И. Д., Ильченко Ф. Н. Влияние L-лизина эсцината, тиаприазолина, гордокса и мидакалма на кислотно-основное состояние и ограниченный протеолиз в кишечной венозной крови в условиях моделирования интраабдоминальной гипертензии // *Медицинские перспективы*. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 4–10.

REFERENCES

1. Barulin A.E., Kurushina O.V., Puchkov A.E. Complex treatment of acute non-specific pain in the lower spine. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2014, no. 2, pp. 38–42. (In Russ.)
2. Gafurov B.G. Efficacy of the anti-edemic agent of L-lysine escinate when managing cerebral stroke. *Journal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S.Korsakova. Spetsvyypuski*, 2012, no. 12, Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2012/12/031997-729820121224> (Accessed as of 15.04.2019).
3. Dyusembekov E.K., Khalimov A.R., Kurmaev I.T. et al. Experience of using L-lysine escinate in those with focal cerebral contusion. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Kazakhstana*, 2010, vol. 4, no. 21, pp. 32–36. (In Russ.)
4. Eliseev E.V., Nedorostkova T.Yu., Rumyantseva S.A. et al. Experience of managing cerebral edema in cerebral infarctions. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2012, no. 3, pp. 65–69. (In Russ.)
5. Zokirova D.R., Norova G.Sh., Rakhimov E.Z. Impact of L-lysine escinate on the clinical state of patients with acute hypertensive encephalopathy. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*, 2012, no. 3, pp. 38–39. (In Russ.)
6. Use guidelines. Available: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ddf79178-b46d-4abe-8fc8-270c63f1457f&t (In Russ.)
7. Kayshibaev N.S., Kayshibaeva G.S., Zhmagulova K.G. et al. Experience of using L-lysine escinate in the management of patients with cervical radiculopathy. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Kazakhstana*, 2011, vol. 4, no. 25, pp. 35–39. (In Russ.)
8. Likhachev S.A., Voytov V.V., Vashchilin V.V. Experience of using L-lysine escinate in the management of neurological manifestations of lumbar osteochondrosis. *Meditsinskiye Novosti*, 2012, no. 10, pp. 51–54. (In Russ.)
9. Neyroinfektsii u detey. Rukovodstvo dlya vrachei. [Neuroinfection in children. Doctors' manual]. Skripchenko N.V., eds., St. Petersburg, 2015, 855 p.
10. Parfenov V.A. Use of L-lysine escinate for management of central nervous system disorders. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2011, no. 4, pp. 99–102. (In Russ.)
11. Petrikov S.S., Solodov A.A., Badygov S.A. et al. Impact of L-lysine escinate on intracranial pressure in critically ill patients with severe brain injury. *Journal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*, 2016, no. 2, pp. 31–35. (In Russ.)
12. Pizova N.V. Clinical experience of using L-lysine escinate in acute and chronic disorders of cerebral blood flow. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 107–110. (In Russ.)
13. Ponomarev G.V., Shmonin A.A., Shumeeva A.G. et al. Morphological functional assessment of L-lysine escinate action in experimental ischemia of spinal marrow in rats. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 40–44. (In Russ.)
14. Sapegin V.I., Sapegin I.D., Ilchenko F.N. The effect of L-lysine of escinate, thiotriazoline, gordox and mydocalm on the acid-base state and limited proteolysis in the intestinal venous blood under intra-abdominal hypertension modeling. *Medichni Perspektivi*, 2014, vol. 19, no. 4, pp. 4–10. (In Russ.)

15. Скрипченко Е. Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2018. – 43 с.
16. Скрипченко Н. В., Команцев В. Н., Вильниц А. А. и др. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия): Медицинское пособие. – СПб.: НИИДИ, 2013. – 44 с.
15. Skripchenko E.Yu. *Kliniko-patogeneticheskie determinanty differentsialoy diagnostiki entsefalitov, disseminirovannykh entsefalomielitov i rasseyannogo skleroza u detey. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Clinical and pathogenetic determinants for differential diagnostics of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Synop. of Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2018, 43 p.
16. Skripchenko N.V., Komantsev V.N., Vilnits A.A. et al. *Neotlozhnye sostoyaniya pri neyroinfektsiyakh u detey (klinika, patogenez, diagnostika, terapiya): Meditsinskoe posobie.* [Emergencies in neuroinfections in children (symptoms, pathogenesis, diagnostics and therapy). Handbook]. St. Petersburg, NIIDI Publ., 2013, 44 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России,
197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9.
Тел.: 8 (812) 234–19–01.

Скрипченко Наталья Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора по научной работе.
Тел.: 8 (812) 234–10–38.
E-mail: snv@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна

кандидат медицинских наук, и. о. руководителя отдела
реанимации и интенсивной терапии, старший научный
сотрудник отдела нейроинфекций и органической
патологии нервной системы.
E-mail: vilnits@mail.ru

Горелик Евгений Юрьевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
и. о. руководителя отдела нейроинфекций и органической
патологии нервной системы.
E-mail: e.gorelik@mail.ru

Скрипченко Елена Юрьевна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела нейроинфекций
и органической патологии нервной системы.
E-mail: wwave@yandex.ru

Пульман Надежда Федоровна

кандидат медицинских наук,
заведующая отделением нейроинфекций и органической
патологии нервной системы.
E-mail: pulman.n.f@rambler.ru

Конеv Александр Иванович

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: niidi@niidi.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
9, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022.
Phone: +7 (812) 234–19–01.

Natalia V. Skripchenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Researcher of Russia,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (812) 234–10–38.
Email: snv@niidi.ru

Alla A. Vilnits

Candidate of Medical Sciences,
Acting Head of Intensive Care Department,
Senior Researcher of Department for Neuroinfection
and Organic Pathology of Nervous System.
Email: vilnits@mail.ru

Evgeniy Yu. Gorelik

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
Acting Head of Department for Neuroinfection and Organic
Pathology of Nervous System.
Email: e.gorelik@mail.ru

Elena Yu. Skripchenko

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Department for Neuroinfection
and Organic Pathology of Nervous System.
Email: wwave@yandex.ru

Nadezhda F. Pulman

Candidate of Medical Sciences,
Head of Department for Neuroinfection and Organic Pathology
of Nervous System.
Email: pulman.n.f@rambler.ru

Aleksandr I. Konev

Head of Intensive Care Department.
Email: niidi@niidi.ru



Реклама

L-лизина эсцинат® / Первая помощь при отеках

Единственный парентеральный ангиопротектор для лечения и профилактики отеков любой локализации:¹⁻²

- ◆ Отека головного или спинного мозга травматического или послеоперационного происхождения
- ◆ Посттравматических и послеоперационных отеков мягких тканей различной локализации
- ◆ Нарушений периферического венозного кровообращения сопровождающихся отеками

Информация для специалистов здравоохранения. Распространяется в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения L-лизина эсцинат®, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Р.У.: № ЛП-000504 от 01.03.2011.

(1) Государственный реестр лекарственных средств РФ: <http://grls.rosminzdrav.ru>; (2) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения L-лизина эсцинат®.

ООО «Арт-Фарм» - 109147, г. Москва, ул. Таганская, д.3, офис 510. Тел/Факс: (495)640-20-02



ДИССЕКЦИЯ КАК ПРИЧИНА ТРОМБОЗА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И МИШЕНЬ ДЛЯ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

В. А. САСКИН^{1,2}, И. А. ПАНКОВ¹, А. А. ЗОРИН¹, М. В. ЧАСНЫК¹, Э. В. НЕДАШКОВСКИЙ²

¹ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич», г. Архангельск, РФ

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

Ишемический инсульт – частая причина инвалидизации и смертности. В ряде случаев его причиной может быть патология магистральных экстракраниальных артерий, в том числе их диссекция. В связи с низкой частотой встречаемости тактика ведения острейшего периода инсульта, обусловленного диссекцией, окончательно не определена.

В данном клиническом случае на примере 40-летней пациентки дано описание приемов и возможностей эндоваскулярной терапии в острейшем периоде инфаркта головного мозга на фоне диссекции внутренней сонной артерии. Использование неотложной ангиопластики и стентирования сонных артерий в острейшем периоде инсульта может быть эффективно при лечении пациентов с данной патологией артерий шеи.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, диссекция, интервенционная терапия, тромболитическая терапия, механическая тромбэктомия, ангиопластика, стентирование

Для цитирования: Саскин В. А., Панков И. А., Зорин А. А., Часнык М. В., Недашковский Э. В. Диссекция как причина тромбоза внутренней сонной артерии и мишень для интервенционного лечения инфаркта головного мозга // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 84–89. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-84-89

DISSECTION AS THE CAUSE OF THROMBOSIS OF INTERNAL CAROTID ARTERY AND THE TARGET FOR INTERVENTIONAL TREATMENT OF THE ACUTE ISCHEMIC STROKE

V. A. SASKIN^{1,2}, I. A. PANKOV¹, A. A. ZORIN¹, M. V. CHASNYK¹, E. V. NEDASHKOVSKY²

¹Regional Neurovascular Center, City Clinical Hospital no. 1, Arkhangelsk, Russian Federation

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Acute ischemic stroke is a common cause of disability and mortality. In some rare cases, it can result from the structural changes in the major extracranial arteries, including vascular dissection. Due to the low incidence, the management of the acute period of dissection-associated stroke is not completely understood.

In the clinical case presented, we describe the medical history of a forty years old patient in the acute period of cerebral infarction related to the dissection of the internal carotid artery, including the techniques and possible results of endovascular therapy. In this clinical scenario of acute stroke period, emergency angioplasty and stenting of carotid artery have been shown to be a highly effective approach.

Key words: acute ischemic stroke, dissection, interventional therapy, thrombolytic therapy, mechanical thrombectomy, angioplasty, stenting

For citations: Saskin V. A., Pankov I. A., Zorin A. A., Chasnyk M. V., Nedashkovsky E. V. Dissection as the cause of thrombosis of internal carotid artery and the target for interventional treatment of the acute ischemic stroke. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 84–89. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-84-89

Диссекция артерий представляет собой проникновение крови из просвета артерии в ее стенку через разрыв интимы. Формирующаяся при этом гематома, разделяя слои сосудистой стенки, распространяется по длине артерии на различное расстояние, приводя к сужению или даже окклюзии ее просвета, что служит причиной инфаркта головного мозга (ИГМ) [1]. Подобное состояние может развиваться в любом возрасте, однако в большинстве случаев встречается у молодых людей (до 45 лет), считавших ранее себя здоровыми. По данным различных авторов, частота встречаемости спонтанной диссекции сонной артерии составляет 1,7–2,6 случая на 100 тыс. населения [1, 8].

Тактика ведения острого периода инсульта, обусловленного диссекцией, окончательно не определена, в связи с этим нет четко установленных методов терапии [1, 2, 4, 8].

Наиболее доказанный способ лечения ИГМ – восстановление кровотока в заинтересованном сосудистом бассейне [3, 4, 6, 11]. Согласно последним

рекомендациям, наилучшим кровоток-восстанавливающим эффектом при окклюзии или сужении крупного магистрального артериального ствола обладают внутрисосудистые механические методики [11, 12, 14]. Базируются они на возможностях и технических приемах церебральной ангиографии [5, 6, 11]. В ряде исследований показано, что использование механической тромбоэкстракции безопасно и эффективно уже в срок до 16–24 ч от возникновения симптомов, а также при ИГМ с неуточненным временем начала заболевания и «инсультом во сне» [7, 10, 12, 14]. Подобная тактика реперфузии возможна, в том числе и в некоторых случаях системного тромболизиса при использовании современных методик нейровизуализации и строгом отборе пациентов [9, 13].

На примере описания клинического случая продемонстрированы приемы и возможности интервенционной терапии в острейшем периоде ИГМ на фоне диссекции и тромбоза внутренней сонной артерии.

Клинический случай. Пациентка П., 40 лет, доставлена в отделение неотложной помощи Регионального сосудистого центра (РСЦ) в 12:29 после предварительного оповещения бригадой скорой медицинской помощи с направляющим диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения».

Со слов пациентки, в 11:00, проснувшись после ночного сна, ощутила слабость в левых конечностях и не смогла встать с кровати. Накануне вечером ее беспокоили головные боли. В анамнезе отсутствует хроническая соматическая патология, какие-либо лекарственные препараты на регулярной основе не принимала. Аллергологический анамнез не отягощен. Работает, растит дочь.

В приемном покое пациентка осмотрена дежурным неврологом и реаниматологом РСЦ. Состояние оценено как тяжелое. Изменения уровня сознания нет (ясное), речевой контакт не нарушен, выполняет предложенные инструкции. В неврологическом статусе определяется клиника поражения правого полушария головного мозга – левосторонняя гемипарез, центральный левосторонний прозопаз, нарушение чувствительности по типу грубой левосторонней гемигипестезии и глубокая мышечная слабость в левых конечностях (в руке до пlegии, в ноге сила 2 балла). Суммарная оценка по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale) достигла 14–15 баллов, что соответствовало критериям тяжелого инсульта [6]. Экспозиция заболевания составила не менее 1,5 ч.

Проведено экстренное нейровизуализационное обследование. По результатам рентгеновской компьютерной томографии головного мозга, выполненной в 12:48, патологических изменений в веществе головного мозга, костях и полости черепа не выявлено. Магниторезонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена через 20 мин. По заключению врача рентгенолога: в режиме DWI (прим. диффузионно-взвешенного изображения) определяется неоднородная без четких контуров зона слабой ограниченной диффузии справа в области базальных ядер и островка размером примерно $4,6 \times 3,6$ см, в режиме FLAIR (прим. последовательность восстановления с инверсией для устранения влияния жидкости) патологических зон с измененным сигналом не выявлено, диагностирована окклюзия интракраниального отдела правой внутренней сонной артерии (ПВСА) (рис. 1).

Достоверно неуточненное время начала заболевания (так называемый «инсульт во сне») препятствовало проведению системной тромболитической терапии для растворения тромба ПВСА [4]. В связи с выявлением зоны нарушенного кровоснабжения в правом полушарии головного мозга только в одном из режимов МРТ расчетная экспозиция заболевания не превышала 6 ч [5, 9, 13]. Для оценки возможности внутрисосудистого вмешательства по восстановлению кровотока в заинтересованном сосуде пациентка

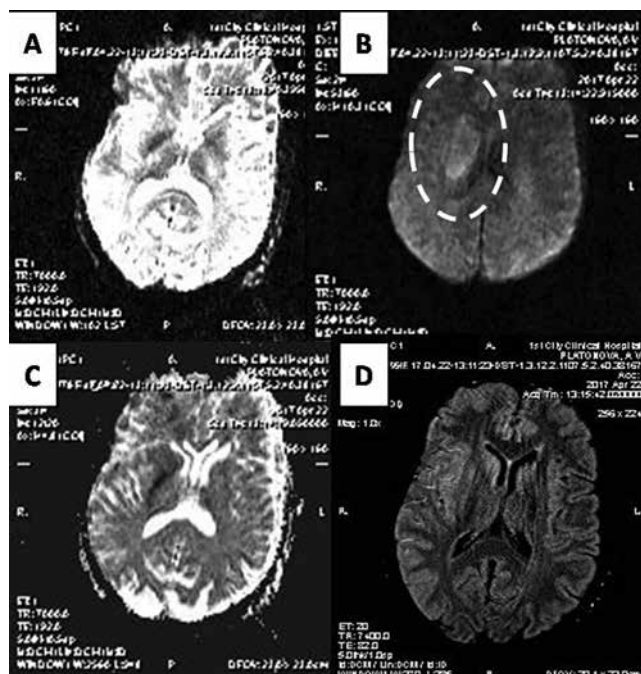


Рис. 1. Результаты МРТ головного мозга при поступлении.

Примечание: в режиме DWI (B) пунктиром выделена зона слабой ограниченной диффузии в правом полушарии головного мозга размером $4,6 \times 3,6$ см

Fig. 1. Results of brain MRI upon admission.

Note: in DWI (B) mode, the dashed line indicates a zone of weak limited diffusion in the right hemisphere of the brain with a size of 4.6×3.6 cm

срочно переведена в ангиорентгенхирургическую операционную (рис. 2).

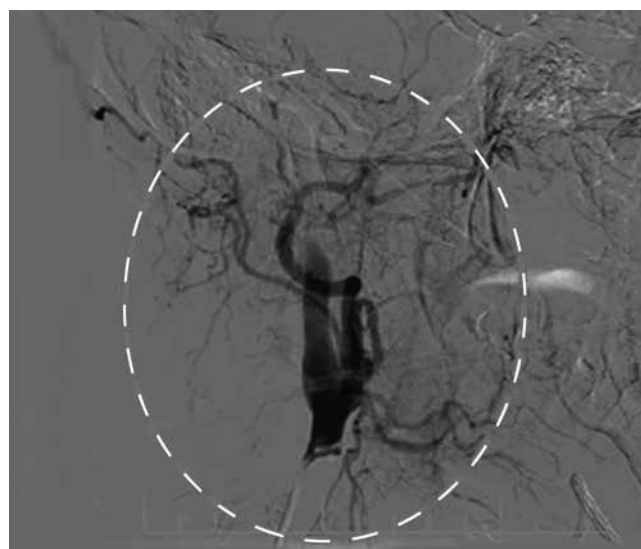


Рис. 2. Результаты диагностической церебральной ангиографии.

Примечание: выявлена окклюзия ПВСА в первом сегменте – «симптом пламени свечи»

Fig. 2. Results of diagnostic cerebral angiography.

Note: RICA occlusion in the first segment was revealed – a symptom of “candle flame”

В 14:00 выполнена церебральная ангиография. Диагностирована окклюзия ПВСА в первом сегменте с «симптомом пламени свечи», в остальных брахиоцеребральных артериях стенозов и окклюзий не выявлено. Правая передняя мозговая артерия контрастируется через переднюю соединительную артерию, заполняющуюся слева. Учитывая молодой возраст пациентки и неотягощенный анамнез, а также отсутствие поражений в других сосудистых бассейнах, заподозрена спонтанная диссекция ПВСА. Коллективно принято решение о выполнении механической тромбоэкстракции. Через проводниковый интродюсер 7F с применением проводникового катетера 6F с баллоном на конце для защиты от дистальной эмболии проведена реканализация ПВСА до интракраниального отдела, дальше проводник завести не удалось. Выполнена тромбоэкстракция стент-ретривером Solitaire FR® с зоны сифона, получены фрагменты красного тромба. При последующем контрастировании ПВСА визуализирована до уровня сегмента C₆, дистальнее оставалась окклюзирована. Повторно проведена реканализация, микропроводник на микрокатетере заведен в правую среднюю мозговую артерию (ПСМА), после чего последовательно выполнены четыре тракции Solitaire™ FR (Covidien) из ПСМА с удалением множества красных тромбов максимальным размером до 5 мм (рис. 3).

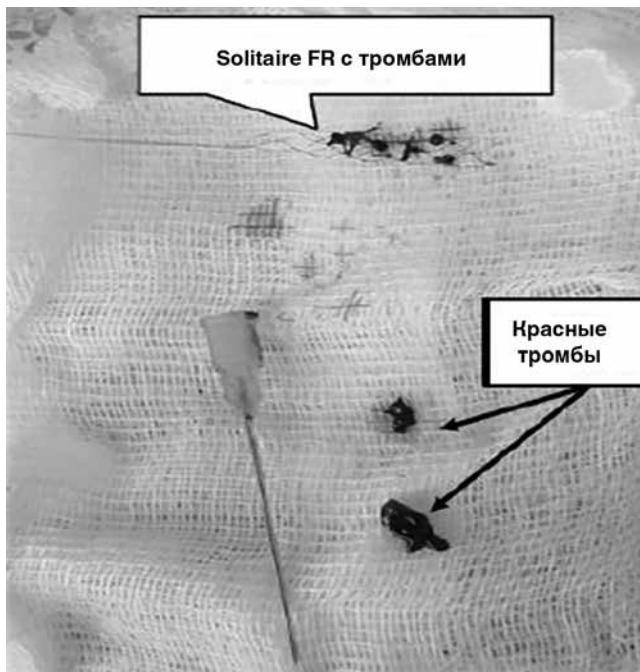


Рис. 3. Фрагменты красного тромба, полученные при механической тромбоэктомии

Fig. 3. Fragments of a red thrombus obtained by mechanical thrombectomy

При контрольном контрастировании кровотока по ПВСА и ПСМА восстановлен, но имеется винтовая диссекция сонной артерии («симптом четок»), не достигающая до зоны интракраниального отдела. Дис-

секция лимитирует кровоток и стенозирует просвет артерии до 95%. При контрастировании через 5 мин выявлены признаки редукции кровотока. Учитывая анатомические особенности, протяженность диссекции, а также соответствие расходного материала, принято решение об установке стента размером 6,0 × 150 мм. С техническими трудностями выполнена имплантация самораскрывающегося нитинолового стента от зоны сифона ПВСА до уровня средней трети правой общей сонной артерии. При контрольном контрастировании брахиоцеребральных артерий раскрытие стента удовлетворительное, кровотока восстановлен и соответствует 3-й степени по шкале TICI (Treatment in Cerebral Ischemia) (рис. 4).

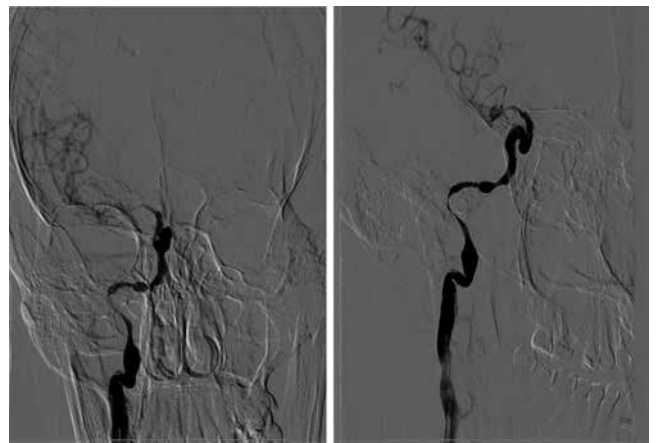


Рис. 4. Результаты церебральной ангиографии после выполнения тромбоэкстракции

Примечание: винтообразная диссекция ПВСА, не достигающая до зоны интракраниального отдела, – «симптом четок»

Fig. 4. The results of cerebral angiography after thrombus extraction

Note: RICA spiral dissection, not reaching the intracranial region – a symptom of "bead"

Дальнейшее лечение пациентки в течение 10 сут проводилось в отделении реанимации РСЦ. Стандартная терапия в постреперфузионном периоде выполнялась в соответствии с современными отечественными и международными рекомендациями [3, 12]. Регресс неврологического дефицита по NIHSS с 15 до 6 баллов фиксировали в течение первых 24 ч после внутрисосудистого вмешательства – исчезли нарушения полей зрения, значительно увеличилась сила в левых конечностях (рис. 5).

Контрольная рентгеновская компьютерная томография головного мозга, выполненная через сутки, определила справа в области базальных ядер и островка формирующуюся зону отека-ишемии размером 4,0 × 2,2 × 3,0 см с участком геморрагического пропитывания в своей структуре размером 1,9 × 1,2 см плотностью 35 ед. НУ (рис. 6).

С учетом несимптомности геморрагической трансформации (геморрагический инфаркт

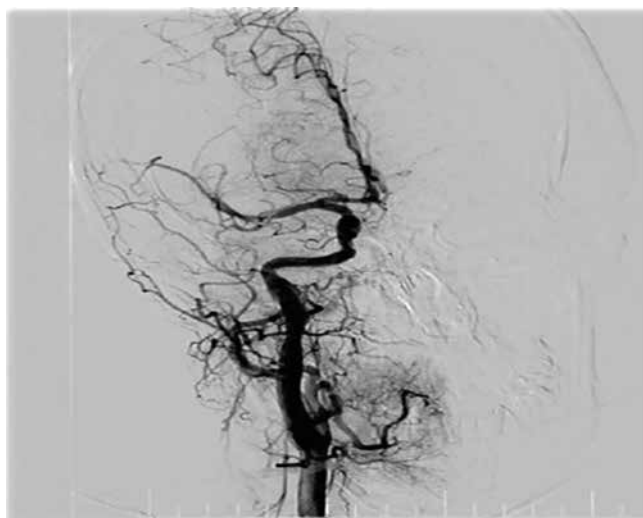


Рис. 5. Результат контрольной церебральной ангиографии после стентирования сонной артерии
Fig. 5. The result of control cerebral angiography after carotid artery stenting



Рис. 6. Результаты контрольной компьютерной томографии головного мозга.

Примечание: справа в области базальных ядер и островка выделена формирующаяся зона отека-ишемии, срединные структуры мозга расположены обычно

Fig. 6. Results of control brain computed tomography.

Note: on the right near the basal nuclei and insula, the emerging zone of edema ischemia is highlighted, the median brain structures are located normally

2-го типа по ECASS III) в послеоперационном периоде со 2-х сут проводилась двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел 75 мг/сут и ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут), а также антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином (10 тыс/сут) с последующим переводом с 3-х сут на низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция 0,3–0,6 мл/сут) на весь период ограничения подвижности пациентки.

Дальнейший комплекс восстановительного лечения проводился в неврологическом отделении РСЦ. На 25-е сут пациентка переведена на следующий этап реабилитации. При выписке – в сознании, критична, контактна и ориентирована. Передвигается самостоятельно без средств опоры и посторонней

помощи. Сохраняется дистальная слабость в левой руке, что затрудняет выполнение привычных действий. Неврологический дефицит по NIHSS оценен в 5 баллов. Уровень социально-бытового восстановления соответствует хорошему функциональному исходу (2 балла по модифицированной шкале Ренкина).

Контрольное дуплексное сканирование брахиоцеребральных артерий выполнялось через 24 ч, 10 дней, 4 мес. и 1 год после проведенного оперативного вмешательства. По результатам обследования

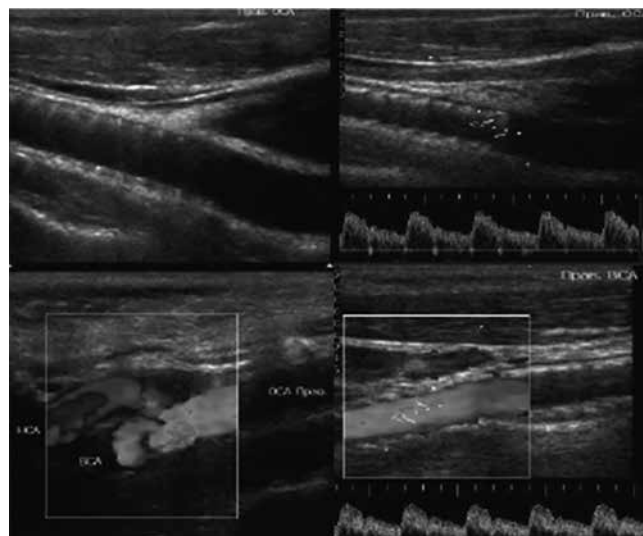


Рис. 7. Дуплексное сканирование брахиоцеребральных артерий через год после описанного события

Fig. 7. Duplex scanning of brachiocephalic arteries in one year after the described event

ранее имплантированный стент проходим на всех уровнях, без признаков рестеноза, раскрытие стента полное, прилежит к стенкам ПБСА (рис. 7).

Заключение

Эндоваскулярные методики восстановления кровотока имеют определенные преимущества перед классической системной тромболитической терапией – расширенное временное окно, меньшее количество противопоказаний, а также отсутствие системных эффектов. Однако эффективность неотложной ангиопластики и стентирования сонных артерий в острейшем периоде инсульта остается окончательно не установленной.

Использование сочетания данных методов может стать полезным дополнением в алгоритме действий врача при ИГМ на фоне такой редкой причины, как диссекция артерий шеи, приведшая к тромбозу сосуда, и, несомненно, благоприятно скажется на качестве оказания медицинской помощи больным этой группы.

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. Богданов Э. И. Ишемический инсульт у пациентов молодого возраста // Неврологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 30–40.
2. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в остром периоде: клинические рекомендации // Ассоциация нейрохирургов России. – СПб., 2015. – 36 с.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / под ред. проф. Л. В. Стаховской. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.
4. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте // Всероссийское общество неврологов. – М., 2015. – 35 с.
5. Крылов В. В., Савелло А. В., Володюхин М. Ю. Рентгенэндоваскулярное лечение острого ишемического инсульта. – М.: 2017. – 120 с.
6. Пропедевтика острого инсульта. От терминологии к терапии // Х. Коэн; пер. с англ. И. Скударнов. – М.: ООО «Центр Перинатальной Медицины», 2012. – 120 с.
7. Albers G. W., Marks M. P., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 708–718.
8. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17. – P. 790–801.
9. Ma H., Campbell B. C. V., Parsons M. W. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hour after Onset of Stroke // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 1795–1803.
10. Nogueira R. G., Jadhav A. P., Haussen D. C. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378 – P. 11–21.
11. Powers W. J., Derdeyn C. P., Biller J. et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 3020–3035.
12. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. e46–e99.
13. Thomalla G., Simonsen C. Z., Boutitie F. et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 611–622.
14. Touma L., Filion K. B., Sterling L. H. et al. Stent retrievers for the treatment of acute ischemic stroke a systematic review and meta-analysis of Randomized Clinical Trials // *JAMA Neurol.* – 2016. – Vol. 73. – P. 275–281.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Архангельской области
«Первая ГКБ им. Е. Е. Волосянчик»,
163000, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1.

Саскин Виталий Александрович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии регионального
сосудистого центра.

Тел.: 8 (8182) 63–27–60.

E-mail: saskinva@mail.ru

REFERENCES

1. Bogdanov E.I. Ischemic stroke in young patients. *Nevrologicheskiy Vestnik*, 2012, no. 2, pp. 30–40. (In Russ.)
2. *Vnutrisosudistoe lechenie ishemicheskogo insulta v ostreyshe period: klinicheskie rekomendatsii*. [Intra-vascular treatment of ischemic stroke in the most acute period. Clinical guidelines]. Assotsiatsiya Neyrokhirurgov Rossii Publ., St. Petersburg, 2015, 36 p.
3. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnykh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami*. [Clinical recommendations for management of patients with ischemic stroke and transitory ischemic attacks]. L.V. Stakhovskaya, eds., Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2017, 208 p.
4. *Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoy terapii pri ishemicheskoy insulte*. [Clinical recommendations on thrombolytic therapy in case of ischemic stroke]. Vserossiyskoye Obschestvo Nevrologov Publ., Moscow, 2015, 35 p.
5. Krylov V.V., Savello A.V., Volodyukhin M.Yu. *Rentgenendovaskulyarnoe lechenie ostrogo ishemicheskogo insulta*. [X-ray endovascular treatment of acute ischemic stroke]. Moscow, 2017, 120 p.
6. J. Cohen. *Propedevtika ostrogo insulta. Ot terminologii k terapii*. [Introduction in acute stroke. From terminology to therapy]. I. Skudarnov, trans., Moscow, ООО Tsentri Perinatalnoy Meditsiny Publ., 2012 120 p.
7. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 378, pp. 708–718.
8. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.*, 2018, vol. 17, pp. 790–801.
9. Ma H., Campbell B.C.V., Parsons M.W. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hour after Onset of Stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, pp. 1795–1803.
10. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 378, pp. 11–21.
11. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2015, vol. 46, pp. 3020–3035.
12. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2018, vol. 49, no. 3, pp. e46–e99.
13. Thomalla G., Simonsen C.Z., Boutitie F. et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 379, pp. 611–622.
14. Touma L., Filion K.B., Sterling L.H. et al. Stent retrievers for the treatment of acute ischemic stroke a systematic review and meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.*, 2016, vol. 73, pp. 275–281.

FOR CORRESPONDENCE:

Г.Е.Е. Волосянчик Архангельск Regional First City Clinical
Hospital,
1, Suvorova St., Arkhangelsk, 163000.

Vitaly A. Saskin

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department of the Regional Vascular Center.

Phone: +7 (8182) 63–27–60.

Email: saskinva@mail.ru

Панков Иван Аркадьевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра.
Тел.: 8 (8182) 63-28-61.
E-mail: pia_1@mail.ru

Зорин Алексей Анатольевич

врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
Тел.: 8 (8182) 63-28-06.
E-mail: mixt11@mail.ru

Часнык Михаил Владимирович

врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
Тел.: 8 (8182) 63-28-06.
E-mail: chasnyk.m29@yandex.ru

Недашковский Эдуард Владимирович

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.
163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.
Тел.: 8 (8182) 63-27-30.
E-mail: arsgmu@mail.ru

Ivan A. Pankov

Anesthesiologist and Emergency Physician of of Anesthesiology and Intensive Care Department of the Regional Vascular Center.
Phone: +7 (8182) 63-28-61.
Email: pia_1@mail.ru

Aleksey A. Zorin

Surgeon of X-Ray Diagnostic and Treatment Department.
Phone: +7 (8182) 63-28-06.
Email: mixt11@mail.ru

Mikhail V. Chasnyk

Surgeon of X-Ray Diagnostic and Treatment Department.
Phone: +7 (8182) 63-28-06.
Email: chasnyk.m29@yandex.ru

Eduard V. Nedashkovsky

Northern State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000
Phone: +7 (8182) 63-27-30.
Email: arsgmu@mail.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, № 4, 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: 20 августа 2019 г.

Volume 16, no. 4, 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: August 20, 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.

Октаплекс®

Концентрат Протромбинового Комплекса

Точная профилактика и быстрый контроль
угрожающих жизни кровотечений



- Сбалансированный состав факторов свертывания крови КПК¹
- Терапевтическая концентрация протеина С и протеина S¹
- Быстрая нормализация МНО в течение 10 минут²
- Низкая тромбогенная активность^{3,4}
- Небольшой объем и короткое время инфузии⁵

octapharma®

За безопасное и оптимальное использование протеинов человека

Представительство в России:
Представительство АО Октафарма Нордик АБ, Швеция
119002, Москва, Денежный пер., д. 11, стр. 1
Тел.: +7 (495) 785 45 55
Факс: +7 (495) 785 45 58

1. Josic D, et al. Manufacturing of a Prothrombin Complex Concentrate Aiming at Low Thrombogenicity. Thromb Res 2000; 100: 433-441

2. Lubetsky A et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. Thromb Res 2004; 113(6):371-378

3. Varga C et al. The effectiveness and safety of fixed low-dose prothrombin complex concentrates in patients requiring urgent reversal of warfarin. Transfusion 2013; 53:1451-1458

4. Desmestre T et al. Emergency reversal of anticoagulation: The real use of prothrombin complex concentrates - A prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. Thromb Res 2012; 130 (3): e178-e183

5. Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for urgent vitamin K antagonist reversal: New evidence. Clin Lab Med 2014; 34 (3): 613-621

Номер РУ препарата Октаплекс® в РФ: ЛП-004107