



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

3 **ТОМ 17**
2020

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

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

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

Только для медицинских работников



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 ученых 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, ФГБУ «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, ФГБУ «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

Никода Владимир Владимирович

д.м.н., ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, 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 «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика 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

Sergey N. Avdeev

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

Yury S. Aleksandrovich

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

Dmitry M. Arbuck

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

Aleksey V. Vlasenko

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

Margarita A. Vyzhigina

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

Evgeny S. Gorobets

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

Aleksander A. Yerenenko

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

Mikhail Yu. Kirov

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

Igor A. Kozlov

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

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

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

Athina Lavrentieva

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

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

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

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

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

Vladimir V. Nikoda

Doctor of Medical Sciences, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow,
Russia

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmele

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

Denis N. Protsenko

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

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Vladimir A. Rudnov

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

Valery V. Subbotin

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

Kirill N. Khrapov

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

Konstantin G. Shapovalov

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

Visolat Kh. Sharipova

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

Aleksey V. Schegolev

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

Andrey G. Yavorovskiy

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

«Вестник анестезиологии и реаниматологии»

научно-практический рецензируемый журнал

Журнал для анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей. Является инструментом популяризации различных идей и точек зрения, способствующих развитию отечественной анестезиологии и реаниматологии.

Том 17, № 3, 2020

Основан в 2003 г.

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: 25 июня 2020 г.

«Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»

scientific and practical peer-reviewed journal

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.

Volume 17, no. 3, 2020

Founded in 2003

Registration Certificate no. FS77-36877 as of July 20, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 1 000 copies.

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Editorial office contacts:

Phone: +7 (499) 130 23 28

Email: vestnikanestrian@gmail.com

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Distribution through rospachat subscription: 20804

The price is free of control

Signed to print: June 25, 2020

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.

СОДЕРЖАНИЕ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

*Наумов А. Б., Полушин Ю. С., Хубулава Г. Г., Александрович Ю. С.,
Марченко С. П., Пшениснов К. В., Пилюгов Н. Г.*

Оценка нарушений системной перфузии у пациентов с единым желудочком сердца на основании параметров газового состава крови. **6**

Туровец М. И., Шлахтер С. М., Стрельцова А. М.

Сочетанная анестезия при коронарном шунтировании без искусственного кровообращения у пациентов с висцеральным ожирением. **17**

*Савченко Я. В., Горячев А. С., Савин И. А., Крылов К. Ю., Полупан А. А.,
Бирг Т. М.*

Изменение энергетических затрат при снижении давления поддержки как предиктор успешного прохождения теста спонтанного дыхания. **24**

Акалаев Р. Н., Шарипова В. Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш.

Оценка влияния хронической алкогольной интоксикации на некоторые показатели вегетативной нервной системы и когнитивных функций. **32**

*Соколов А. А., Рей С. И., Александрова И. В., Попов А. В., Гендель Л. Л.,
Губанова С. Н., Марченкова Л. В., Судаков М. В.*

Сравнение эффектов селективной плазмодифльтрации, плазмодиофильтрации с системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности. **39**

Азовский Д. К., Лекманов А. У., Шадчиев А. П.

Применение β -блокаторов у детей в ОРИТ – результаты интерактивного опроса, краткий обзор и собственное мнение. **53**

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

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

Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. **61**

Александрович Ю. С., Пшениснов К. В.

Предоперационная подготовка к анестезии у детей. **79**

Скворцов В. В., Скворцова Е. М., Бангаров Р. Ю.

Лактат-ацидоз в практике врача – анестезиолога-реаниматолога. **95**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Кулигин А. В., Лушников А. В., Зеулина Е. Е.

Последовательное применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения. **101**

TABLE OF CONTENTS

ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

Naumov A. B., Polushin Yu. S., Khubulava G. G., Aleksandrovich Yu. S., Marchenko S. P., Pshenisnov K. V., Pilyugov N. G.
Systemic perfusion assessment in patients with univentricular hemodynamics based on blood gas parameters 6

Turovets M. I., Shlakhter S. M., Streltsova A. M.
Combined anesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting in patients with visceral obesity 17

Savchenko Ya. V., Goryachev A. S., Savin I. A., Krylov K. Yu., Polupan A. A., Birg T. M.
Changes in energy expenditures while reducing pressure support as a predictor of successful spontaneous breathing trial 24

Akalaev R. N., Sharipova V. Kh., Stopnitskiy A. A., Khozhiev Kh. Sh.
Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions 32

Sokolov A. A., Rey S. I., Aleksandrova I. V., Popov A. V., Gendel L. L., Gubanova S. N., Marchenkova L. V., Sudakov M. V.
Comparison of selective plasma exchange and plasmadialfiltration with MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure 39

Azovskiy D. K., Lekmanov A. U., Shadchnev A. P.
The use of β -blockers in children in ICU – results of the interactive survey, a brief overview and own opinion 53

TO ASSIST PRACTICING DOCTOR

Vlasenko A. V., Evdokimov E. A., Rodionov E. P.
Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1 61

Aleksandrovich Yu. S., Pshenisnov K. V.
Pre-operative preparation to anesthesia in children 79

Skvortsov V. V., Skvortsova E. M., Bangarov R. Yu.
Lactic acidosis in the practice of a resuscitator 95

PRACTICAL CASE

Kuligin A. V., Lushnikov A. V., Zeulina E. E.
The consistent use of recombinant and plasma coagulation factors in the intensive care of massive obstetric hemorrhage 101



Оценка нарушений системной перфузии у пациентов с единым желудочком сердца на основании параметров газового состава крови

А. Б. НАУМОВ¹, Ю. С. ПОЛУШИН², Г. Г. ХУБУЛАВА², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, С. П. МАРЧЕНКО², К. В. ПШЕНИСНОВ¹,
Н. Г. ПИЛЮГОВ¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить маркеры адекватности системной перфузии у новорожденных с функционально единым желудочком (ФЕЖ) сердца, нуждающихся в искусственной вентиляции легких после гемодинамической коррекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лабораторных параметров газового состава крови у 52 новорожденных с врожденными пороками сердца с гемодинамикой ФЕЖ после гемодинамической коррекции. В зависимости от сатурации артериальной крови кислородом (SaO_2) сформированы три группы: I – «Гипоксемия» ($\text{SaO}_2 \leq 65\%$); II – «Нормоксемия» ($\text{SaO}_2 = 65\text{--}85\%$); III – «Гипероксемия» ($\text{SaO}_2 > 85\%$). Оценивали состояние системной перфузии путем определения ударного объема и сердечного индекса методом эхокардиографии. Исследовали показатели потребления кислорода и метаболизма углекислого газа.

Результаты. Парциальное давление кислорода в центральной венозной крови (pVO_2) $> 29,5$ мм рт. ст., сатурация центральной венозной крови (SvO_2) $> 54,5\%$, артериовенозная разница по сатурации гемоглобина кислородом (a-vSO_2) $< 15,8\%$, общее содержание кислорода в венозной крови (CvO_2) > 119 мл/л, коэффициент экстракции кислорода (O_2ER) $< 19\%$ и артериовенозная разница по парциальному давлению углекислого газа (dPCO_2) $< 5,4$ мм рт. ст. являются критериями адекватной системной перфузии. Со сниженной системной перфузией ассоциированы $\text{pVO}_2 < 26$ мм рт. ст., $\text{SvO}_2 < 44,5\%$, $\text{a-vSO}_2 > 27\%$, $\text{CvO}_2 < 88$ мл/л, $\text{O}_2\text{ER} > 27,7\%$, $\text{dPCO}_2 > 7,9$ мм рт. ст. С помощью метода логистической регрессии построены модели прогнозирования адекватности системного потока крови. Наиболее значимой оказалась модель, построенная при сочетании показателей O_2ER и dPCO_2 . Точность предсказания модели составила 94,3% с чувствительностью 87,5% и специфичностью 94,7% при $p = 0,001$. В работе представлено графическое отображение модели, позволяющее адаптировать математическую модель к клинической работе для верификации системной гипоперфузии у новорожденных с ФЕЖ.

Выводы: pVO_2 , SvO_2 , CvO_2 , a-vSO_2 , O_2ER , dPCO_2 являются показателями, позволяющими оценивать адекватность системной перфузии у новорожденных с ФЕЖ. Модель прогнозирования адекватности системной перфузии является эффективным инструментом мониторинга состояния системы кровообращения у новорожденных с гемодинамикой ФЕЖ.

Ключевые слова: единый желудочек сердца, нарушение системной перфузии, газовый состав крови

Для цитирования: Наумов А. Б., Полушин Ю. С., Хубулава Г. Г., Александрович Ю. С., Марченко С. П., Пшениснов К. В., Пилугов Н. Г. Оценка нарушений системной перфузии у пациентов с единым желудочком сердца на основании параметров газового состава крови // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 6-16. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-6-16

Systemic perfusion assessment in patients with univentricular hemodynamics based on blood gas parameters

А. Б. НАУМОВ¹, Ю. С. ПОЛУШИН², Г. Г. ХУБУЛАВА², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, С. П. МАРЧЕНКО², К. В. ПШЕНИСНОВ¹,
Н. Г. ПИЛЮГОВ¹

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

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify laboratory markers of systemic perfusion in newborns with functional single ventricle on mechanical ventilation after surgical correction.

Subjects and methods. Blood gas parameters were retrospectively analyzed in 52 newborns with congenital heart defects with univentricular hemodynamic after surgical correction. All samples were divided into three groups based on arterial blood saturation (SaO_2): Group 1 – hypoxia ($\text{SaO}_2 \leq 65\%$); Group 2 – normoxemia ($\text{SaO}_2 = 65\text{--}85\%$); Group 3 – hyperoxemia ($\text{SaO}_2 > 85\%$). Stroke volume and cardiac index were evaluated with echocardiography. The oxygen consumption and carbon metabolism were evaluated by arterial and venous blood gases.

Results. The mixed central venous pO_2 (PvO_2) > 29.5 mm Hg, mixed central venous O_2 (SvO_2) $> 54.5\%$, arteriovenous difference in saturation (Sa-vO_2) $< 15.8\%$, total oxygen content in venous blood (CvO_2) > 119 ml/l, oxygen extraction ratio (O_2ER) $< 19\%$ and the arteriovenous difference in partial pressure of carbon dioxide (dPCO_2) < 5.4 mm Hg are cut off criteria for adequate systemic perfusion. $\text{PvO}_2 < 26$ mm Hg, $\text{SvO}_2 < 44.5\%$, $\text{Sa-vO}_2 > 27\%$, $\text{CvO}_2 < 88$ ml/l, $\text{O}_2\text{ER} > 27.7\%$, $\text{dPCO}_2 > 7.9$ mm Hg have been associated with decreased systemic perfusion. The logistic regression model including combination of O_2ER and dPCO_2 predicts adequate systemic flow accuracy of 94.3% (sensitivity 87.5%, specificity 94.7%, $p = 0.001$). Graphics allow to adapt the mathematical model to clinical practice to verify systemic hypoperfusion in newborns with functional single ventricle.

Conclusion: The following cut off parameters allow to assess systemic perfusion in newborns with functional single ventricle: PvO_2 , SvO_2 , CvO_2 , Sa-vO_2 , O_2ER , and dPCO_2 . The model for predicting the adequacy of systemic perfusion can be used as an effective tool to monitor hemodynamic status in newborns with functional single ventricle.

Key words: single ventricle of the heart, inadequate systemic perfusion, blood gas analysis

For citations: Naumov A. B., Polushin Yu. S., Khubulava G. G., Aleksandrovich Yu. S., Marchenko S. P., Pshenisnov K. V., Pilyugov N. G. Systemic perfusion assessment in patients with univentricular hemodynamics based on blood gas parameters. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 6-16. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-6-16

Для корреспонденции:
Наумов Алексей Борисович
E-mail: naumov99@gmail.com

Correspondence:
Aleksey B. Naumov
Email: naumov99@gmail.com

Оказание помощи новорожденным с врожденными пороками сердца (ВПС), для которых характерна гемодинамика функционально единого желудочка (ФЕЖ), относится к наиболее сложным задачам интенсивной терапии в детской кардиохирургии в связи с высоким риском летального исхода и инвалидизации [1, 10, 19]. Послеоперационное ведение пациента должно быть направлено на оптимизацию системного выброса, респираторного статуса и нивелирования эффектов операционной травмы и искусственного кровообращения [24, 29]. Гемодинамическая нестабильность и системная гипоперфузия являются наиболее частыми проявлениями раннего послеоперационного периода после паллиативных вмешательств при единственном желудочке сердца, что может стать причиной тяжелой тканевой гипоксии, поскольку доставка кислорода зависит от степени сбалансированности системного и легочного кровотока и от кислородного статуса артериальной крови [8].

В норме сатурация артериальной крови кислородом у пациентов с ФЕЖ при сбалансированном системном и легочном кровотоке (соотношение Q_p/Q_s приблизительно 1,0) составляет 75–80%. Это является одним из признаков благополучия гемодинамического статуса и служит отражением наличия условий для оптимального сердечного выброса [14, 15]. Увеличение сатурации артериальной крови кислородом и напряжения кислорода в артериальной крови может быть признаком гиперциркуляции в малом круге кровообращения и сопровождаться системной гипоперфузией. У пациентов с исходной гиперволемией малого круга кровообращения достаточно часто развивается отек легких со значительными нарушениями оксигенации, однако они не сопровождаются изменениями в кислородном статусе крови, который остается в пределах допустимых значений. Таким образом, возникает мнимая картина благополучия, которая маскирует и клинику отека легких, и явления гиперволемии в малом круге кровообращения. Именно поэтому многие исследователи полагают, что показатели сатурации артериальной крови кислородом и напряжение кислорода в артериальной крови не являются надежными маркерами адекватности гемодинамики [16, 17, 25]. Кроме этого, в паллиативной хирургии ВПС встречаются ситуации со значительным снижением артериальной оксигенации (менее 65%), возникающие в результате воздействия ряда других факторов, которые включают в себя нарушение газообмена на уровне легких и развитие синдрома малого сердечного выброса. Одними из наиболее частых причин нарушений легочного газообмена являются первичное поражение легких (истинная гипок-

семия) и уменьшение легочного кровотока (легочная гипертензия, рестрикция на артериальном протоке, снижение потока аортолегочному шунту, выраженная гиповентиляция). При синдроме малого выброса значительно увеличивается фракция деоксигенированной смешанной венозной крови, что приводит к выраженной артериальной гипоксемии на фоне внутрисердечного шунтирования при наличии дефектов в межпредсердной или межжелудочковой перегородке, открытого артериального протока или сформированных обходных путей, например, модифицированного шунта Блелока – Тауссиг [7, 9].

Таким образом, для своевременной и патогенетически обоснованной коррекции баланса легочного и системного кровотока необходимо четкое понимание причин и механизмов развития гемодинамических расстройств [11, 18, 28], что позволит избежать потенциальных осложнений послеоперационного периода [1].

В настоящее время полагают, что основными маркерами адекватности системной перфузии являются сатурация центральной венозной крови, артериовенозная разница по кислороду, коэффициент экстракции кислорода и артериовенозная разница по углекислому газу [12, 13, 20, 26]. Однако точное представление о референтных значениях у пациентов с ФЕЖ сегодня отсутствует [17], что обусловлено достаточно широким диапазоном показателей артериальной оксигенации, характерным для этой патологии.

В клинической практике для выявления системной гипоперфузии достаточно часто используют такие показатели, как веноартериальная разница по углекислому газу, концентрация лактата и наличие метаболического ацидоза [12, 20], а также результаты эхокардиографического исследования. Однако ориентация на рутинное применение эхокардиографии малореальна, поскольку для определения адекватности системного потока крови у пациента с ФЕЖ необходимо наличие большого опыта, специальных анатомических, физиологических и физических знаний. Большое количество факторов, влияющих на соотношение легочного и системного потоков крови, может существенно затруднять правильную оценку состояния пациента, особенно в ситуациях с нарушениями артериального кислородного статуса.

Таким образом, поиск способов верификации синдрома малого сердечного выброса у новорожденных с ФЕЖ в настоящее время по-прежнему актуален.

Цель исследования: выявить маркеры адекватности системной перфузии у новорожденных с ФЕЖ, нуждающихся в искусственной вентиляции легких после гемодинамической коррекции.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ показателей газового состава, кислотно-основного состояния и кислородного статуса у 52 новорожденных с ВПС, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Перинатального центра Клинической больницы СПбГПМУ Минздрава России в 2014–2018 гг.

В исследование включены новорожденные с ФЕЖ, перенесшие гемодинамическую коррекцию, среди которых было 29 (55%) мальчиков и 23 (45%) девочки. Средний срок гестации составил 38,3 (35–40) нед., а возраст на момент кардиохирургического вмешательства – 11,2 (от 1 до 27) дня. Масса тела на момент операции – 3 300 (2 350–4 150) г.

Наиболее часто встречались такие пороки, как синдром (23,1%) и комплекс (34,6%) гипоплазии левых отделов сердца, атрезия легочной артерии (11,5%), несбалансированная атриовентрикулярная коммуникация (9,6%) и атрезия трикуспидального клапана (5,8%).

В среднем по шкале RACHS пациенты соответствовали 4-й группе (минимум – максимум: 3–6 баллов), а риск хирургического вмешательства, рассчитанный по данной шкале, в среднем составил 64,5 (11–120) балла. Длительность лечения в ОРИТ – 20 (1–55) дней. Среди пациентов, включенных в исследование, зафиксировано 4 неблагоприятных исхода. Множественные врожденные пороки развития выявлены у 22 (42%) детей.

Среди операций преобладали стентирование артериального протока, билатеральное суживание ветвей легочной артерии (52%) и модифицированный шунт Блелока – Тауссиг (27%). Хирургические вмешательства с применением искусственного кровообращения выполнены у 12 (23%) детей.

В раннем послеоперационном периоде оценивали показатели газового состава проб артериальной и центральной венозной крови, забор которых осуществляли одновременно.

Основными критериями отбора результатов парных проб крови были: 1) наличие результатов анализа газового состава артериальной и венозной крови с интервалом не более 5 мин; 2) наличие точных данных о параметрах респираторной поддержки в момент забора; 3) наличие данных ультразвукового исследования сердца на момент взятия проб крови, позволяющих подтвердить или исключить наличие системной гипоперфузии.

Критерии исключения: рестернотомия, кровотечение в раннем послеоперационном периоде, наличие множественных врожденных пороков развития в сочетании с генетической патологией.

Всего отобрано 670 пар результатов лабораторных исследований у 125 пациентов, но критериям включения полностью соответствовали лишь 84 пробы от 52 детей.

В зависимости от сатурации артериальной крови кислородом (SaO_2) включенные в исследование пробы разделены на три группы: I – «Гипоксемия» ($\text{SaO}_2 \leq 65\%$); II – «Нормоксемия» ($\text{SaO}_2 = 65\text{--}85\%$); III – «Гипероксемия» ($\text{SaO}_2 > 85\%$). С учетом состояния системной перфузии каждая группа разделена на две подгруппы: 1) гипоксемия с нормальной перфузией (Гипо + НП); 2) гипоксемия с гипоперфузией (Гипо + ГП); 3) нормоксемия с нормальной перфузией (Н + НП); 4) нормоксемия с гипоперфузией (Н + ГП); 5) гипероксемия с нормальной перфузией (Гипер + НП); 6) гипероксемия с гипоперфузией (Гипер + ГП).

В раннем послеоперационном периоде осуществляли коррекцию гемодинамических нарушений путем постоянного микроструйного введения инотропных и вазоактивных препаратов, дозу которых постепенно снижали по мере стабилизации состояния.

Всем детям проводили инвазивную искусственную вентиляцию легких аппаратом «Puritan Bennet 840» с управлением вдохом по давлению с дотацией кислорода в зависимости от показателей кислородного статуса. Параметры вентиляции соответствовали нормовентиляции.

Выполняли мониторинг электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, уровней артериального и центрального венозного давлений, температуры тела.

Анализ газового состава проб крови осуществляли на газоанализаторе «ABL835 Flex». Забор проб артериальной крови проводили из артериального катетера, а венозной – из центрального венозного катетера, установленного в бассейне верхней полой вены. Верификацию нарушений системной перфузии осуществляли по сочетанию следующих признаков: 1) наличие инотропной поддержки; 2) олигурия; 3) эхокардиографические данные: снижение скорости потока крови в нисходящей аорте менее $1,9 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$.

Для исследования системного потока крови применяли эхокардиографию с помощью аппарата для ультразвуковых исследований «SonoScape». Производили расчет ударного объема крови в нисходящем отделе дуги аорты после отхождения левой подключичной артерии. Определяли в 2D-режиме диаметр исследуемого участка аорты, в этом же месте с помощью пульсового доплера – интегральную скорость кровотока [11]. Ударный объем и сердечный индекс рассчитывали по формулам:

$$\text{Ударный объем сердца (мл)} = dAo^2 (\text{см}) \times VTI (\text{см}) \times 0,785,$$

где: dAo – диаметр аорты, VTI – интегральная скорость потока, $0,785 = \pi/4$;

$$CI = \frac{\text{Ударный объем сердца} \times \text{Частота сердечных сокращений}}{\text{Площадь поверхности тела}}$$

Кроме того, оценивали артериовенозную разницу по сатурации кислорода (Sa-vO_2), веноартериальную разницу по парциальному давлению углекислого газа ($d\text{PCO}_2$) и коэффициент экстракции кислорода:

Коэффициент экстракции кислорода (%) = $\frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2} \times 100$

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием пакетов программ Microsoft Excel-2010, IBM SPSS Statistics-22. В связи с тем что данные не соответствовали закону о нормальном распределении, использовали методы непараметрической статистики. Показатели количественных признаков представлены в виде медианы (Me), 25 (Q1) и 75 (Q3) квартилей, минимального (мин) и максимального (макс) значений. Для оценки статистической значимости различий частот применяли метод Пирсона с указанием коэффициента согласия χ^2 . Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического метода Спирмена с указанием коэффициента R. Оценку различий числовых значений выполняли по методу Вилкоксона с указанием коэффициента Z (Z Vilc) [2, 22].

Диагностическая значимость признаков, отражающих метаболизм, доставку и потребление кислорода, а также углекислого газа, оценена с помощью бинарной классификации с применением операционных характеристических кривых (ROC-анализ). Количественная интерпретация выполнялась посредством расчета площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) и диагональю, отражающей долю ложноположительных результатов. Параметрические результаты ROC-анализа отражали с указанием стандартной ошибки, уровня значимости, 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ). Для статистически значимых моделей с AUC более 0,6 устанавливали критическое значение (точку отсечения – cut-off), для чего определяли индекс Йодена (J-индекс), соответствующий оптимальному соотношению чувствительности и специфичности [23, 27]. Для получения математического выражения сочетанного влияния нескольких переменных

на вероятность выявления системной гипоперфузии применяли множественный логистический регрессионный анализ. В результате математической обработки данных представлены константы с указанием уровня значимости, коэффициента Вальда и относительного риска (RR) с 95%ДИ. Представлены конечные уравнения с указанием точности предсказания, чувствительности, специфичности и уровня значимости модели по критерию хи-квадрат (χ^2).

Результаты

При исследовании кислородного статуса установлено, что гипоксемия имела место в 19, нормоксемия – в 49 и гипероксемия – в 16 случаях оценки проб. В группе детей с гипоксемией ($n = 19$) адекватная системная перфузия имела место в 68% случаев, а гипоперфузия – в 32%. При нормоксемии адекватная перфузия встречалась лишь в 30% случаев, в то время как гипоперфузия была диагностирована у 34 (70%) детей. При гипероксемии лишь в 25% случаев имела место нормальная системная перфузия, в то время как гипоперфузия встречалась в 75% случаев (табл. 1).

Установлено, что в группе «Гипоксемия» напряжение углекислого газа соответствовало нормо- или гипервентиляции (табл. 1). Парциальное давление кислорода в артериальной крови было экстремально низким, так же как и сатурация гемоглобина крови кислородом. Парциальное давление кислорода и его общее содержание в артериальной крови были существенно выше в подгруппе с нормальной перфузией, однако статистически значимой разницы в сатурации гемоглобина кислородом не выявлено.

Показатели дефицита оснований находились в пределах допустимых значений в обеих группах, концентрация лактата также не имела статистиче-

Таблица 1. Показатели газового состава, кислотно-основного состояния и кислородного статуса крови у новорожденных с гипоксемией в зависимости от состояния системной перфузии

Table 1. Parameters of blood gases, acid-alkali balance and oxygen status in newborns with hypoxia depending on the state of systemic perfusion

Показатель	Адекватная перфузия Me (Q1:Q3; мин-макс)	Гипоперфузия Me (Q1:Q3; мин-макс)	Z (Vilc)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	35,8 (31,7:37,3; 29,7–46,9)	29,9 (27,8:38,7; 24,4–41,4)	-0,3 (0,7)
PaO ₂ , мм рт. ст.	26,0 (24,8:27,0; 22,4–28,9)	33,3 (29,1:37,1; 25,5–37,2)	-2,0 (0,046)
SaO ₂ , %	57,9 (56,7:61,0; 44,6–62,0)	64,3 (62,0:67,3; 57,3–68,3)	-1,7 (0,075)
BE, ммоль/л	-0,4 (-3;-1,5; -3,4–7,4)	-1,3 (-2,6; -0,17; -4,2–0,6)	-1,0 (0,35)
Лактат, ммоль/л	1,48 (1,16:1,83; 0,95–3,00)	2,4 (1,9:2,9; 1,37–3,0)	-0,7 (0,46)
PvCO ₂ , мм рт. ст.	38,3 (35,9:41,1; 31,8–48,7)	39,1 (38,3 :42,3; 33,2–63,8)	-0,1 (0,9)
PvO ₂ , мм рт. ст.	22,3 (21,0:23,7; 18,9–26,1)	19,5 (18,0:22,8; 17,5–27,4)	-0,1 (0,9)
SvO ₂ , %	47,5 (44,5:48,4; 35,9–49,6)	34,4 (24,8:38,6; 21,0–51,0)	-1,7 (0,075)
Sa-vO ₂ , %	12,0 (9,5:13,5; 4,3–17,6)	28,8 (24,6:34,1; 17,3–47,3)	-2,0 (0,028)
dPCO ₂ , мм рт. ст.	2,7 (2,1:3,6; 0,7–5,3)	9,45 (8,85:10,5; 2,0–22,4)	-2,0 (0,046)
O ₂ ER, %	19,9 (18,8:22,7; 8,1–30,7)	45,0 (39,4:58,1; 25,3–69,2)	-2,2 (0,028)
CaO ₂ , мл/л	147 (130:164; 106,2–174,4)	135 (99:139; 81,2–154,4)	-1,9 (0,03)
CvO ₂ , мл/л	120 (104:127; 88,8–139,6)	60 (41:90; 35,0–104,3)	-2,0 (0,03)

ски значимых различий в зависимости от состояния системной перфузии.

Различия в напряжении углекислого газа в центральной венозной крови были статистически незначимыми. Парциальное давление кислорода и сатурация центральной венозной крови соответствовали экстремально низким значениям в обеих подгруппах, однако статистически значимые различия отсутствовали. В то же время артериовенозная разница по кислороду и коэффициент экстракции кислорода были значительно выше в подгруппе с системной гипоперфузией, выявленные отличия были значимы. Значимо отличались между подгруппами значения веноартериальной разницы по парциальному давлению углекислого газа. В подгруппе с системной гипоперфузией этот показатель был существенно выше.

В группе «Нормоксемия» показатели напряжения углекислого газа в артериальной крови соответствовали нормокапнии, статистически значимые различия между подгруппами отсутствовали (табл. 2). Дефицит оснований был более выраженным в подгруппе с системной гипоперфузией, отмечалась тенденция к метаболическому ацидозу, что явилось статистически значимым. Это же было справедливо и по отношению к концентрации лактата в артериальной крови, которая была значительно выше у пациентов с гипоперфузией ($p = 0,001$).

Напряжение углекислого газа в центральной венозной крови в обеих подгруппах находилось в диапазоне от 30,9 до 60,8 мм рт. ст., при этом значимые различия отсутствовали. Обращает на себя внимание, что веноартериальная разница по напряжению углекислого газа статистически значимо была существенно выше в подгруппе с системной гипоперфузией.

В группе «Гипероксемия» напряжение углекислого газа в артериальной крови соответствовало гипервентиляции у детей с нарушениями системной

перфузии, в то время как в подгруппе с адекватной перфузией отмечалась незначительная гиперкапния (табл. 3). Максимальные значения насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови в подгруппе с нарушением системной перфузии достигали 97,1%, в то время как у стабильных пациентов значения этого показателя не превышали 88,6%. Дефицит оснований в подгруппе с нарушенной перфузией находился в пределах допустимых значений, однако минимальные значения достигали критических 10,7 ммоль/л, чего не наблюдалось в подгруппе с нормальной перфузией.

Максимальные значения лактата в подгруппе с нарушенной системной перфузией существенно отличались в большую сторону в сравнении с подгруппой, имевшей нормальную перфузию.

Минимальные значения парциального давления кислорода, насыщения гемоглобина кислородом и концентрации кислорода в смешанной венозной крови были заметно меньше у новорожденных с нарушением системной перфузии в сравнении с пациентами, имевшими нормальную перфузию. Значения артериовенозной разницы по кислороду и коэффициента экстракции кислорода были более высокие в подгруппе со сниженной перфузией. Несмотря на описанные различия между подгруппами, они были статистически незначимы, что связано с малым количеством детей в подгруппе с адекватной системной перфузией.

Корреляционный анализ лабораторных показателей в группах (табл. 4) показал связи разной силы между признаком системной гипоперфузии, показателями, характеризующими потребление кислорода, и с веноартериальной разницей по парциальному давлению углекислого газа. Такая же связь была характерна для концентрации лактата в артериальной крови.

На основании ROC-анализа (табл. 4) лабораторных данных в группе «Гипоксемия» в зависимости

Таблица 2. Показатели газового состава, кислотно-основного состояния и кислородного статуса крови у новорожденных с нормоксемией в зависимости от системной перфузии

Table 2. Parameters of blood gases, acid-alkali balance and oxygen status in newborns with normoxemia depending on the state of systemic perfusion

Показатель	Адекватная перфузия Ме (Q1:Q3; мин-макс)	Гипоперфузия Ме (Q1:Q3; мин-макс)	Z (Vilc)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	36,7 (34,3;44,2; 26,1–48,3)	35,3 (30,6;39,2; 23,5–54,8)	-1,4 (0,15)
PaO ₂ , мм рт. ст.	39,6 (35,7;44,4; 29,7–49,5)	38,8 (36,1;40,2; 28,5–49,9)	-2,0 (0,09)
SaO ₂ , %	79,0 (75;80,8; 66,8–84,0)	76,15 (72,4;81,3; 65,2–84,3)	-0,9 (0,32)
BE, ммоль/л	2,7 (1,35;4,5; -2,2–6,4)	-0,8 (-3,9;0,95; -8,1–4,5)	-2,8 (0,04)
Лактат, ммоль/л	1,42 (1,18;2,0; 0,8–2,7)	3,7 (2,2;6,9; 1,5–13,0)	-3,2 (0,001)
PvCO ₂ , мм рт. ст.	39,9 (37,8;48; 30,8–52,2)	44 (39,8;48,4; 31,9–68,1)	-0,39 (0,7)
PvO ₂ , мм рт. ст.	29 (26,9;33,8; 26,0–39,1)	25,5 (22,9;27,0; 18,0–38,2)	-3,2 (0,001)
SvO ₂ , %	60,2 (57,3;64,7; 51,1–68,5)	49 (42,7;55,2; 31,2–67,7)	-3,1 (0,002)
Sa-vO ₂ , %	16,7 (12,9;21,0; 8,8–23,9)	27,45 (23,5;31,5; 15,8–38,3)	-3,4 (0,001)
dPCO ₂ , мм рт. ст.	3,2 (2,4;4,8; 1,5–7,7)	8,35 (7,9;7,4; 4,5–13,3)	-3,4 (0,001)
O ₂ ER, %	21,1 (17;27,1; 12,1–29,0)	36,7 (29,9;41,8; 18,9–52,8)	-3,4 (0,001)
CaO ₂ , мл/л	159,3 (154;176; 127–202)	150,4 (137;173; 89,90–21,03)	-0,68 (0,49)
CvO ₂ , мл/л	129,0 (122;136; 103–157)	93,1 (81;117; 43,1–157,0)	-1,5 (0,12)

Таблица 3. Показатели газового состава, кислотно-основного состояния и кислородного статуса крови у новорожденных с гипероксемией в зависимости от системной перфузии

Table 3. Parameters of blood gases, acid-alkali balance and oxygen status in newborns with hyperoxemia depending on the state of systemic perfusion

Показатель	Адекватная перфузия Ме (Q1:Q3; мин-макс)	Гипоперфузия Ме (Q1:Q3; мин-макс)	Z (Vilc)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	48,45 (43,8:50,5; 34,6–52,0)	30,55 (28,0:32,6; 16,5–35,6)	-1,4 (0,15)
PaO ₂ , мм рт. ст.	52,6 (48,9:53,4; 39,3–54,6)	42,7 (40,1:47,0; 37,4–67,7)	-2,0 (0,09)
SaO ₂ , %	85,9 (85,3:87,0; 85,3–88,6)	88,7 (86,5:91,8; 85,6–97,1)	-0,9 (0,32)
BE, ммоль/л	5,45 (4,5:5,5; 2,0–5,5)	-3,2 (-4,9:-1,8; -10,7–6,0)	-2,8 (0,04)
Лактат, ммоль/л	1,2 (1,17:1,42; 0,95–1,70)	5,6 (4,3:6,9; 3,0–9,0)	-3,2 (0,001)
PvCO ₂ , мм рт. ст.	54,5 (48,8:57,2; 39,3–57,8)	41,8 (36,4:45,1; 28,0–47,3)	-0,39 (0,7)
PvO ₂ , мм рт. ст.	31,7 (29,1:34,9; 26,4–39,2)	23,8 (21,8:25,1; 17,5–27,1)	-3,2 (0,001)
SvO ₂ , %	68,7 (65,7:69,7; 58,8–70,3)	48,7 (39,5:55,9; 33,4–61,8)	-3,1 (0,002)
Sa-vO ₂ , %	18,8 (16,5:22,0; 15,1–26,5)	40,5 (33,7:50,5; 24,8–63,7)	-3,4 (0,001)
dPCO ₂ , мм рт. ст.	5,45 (5,0:6,1; 4,7–7,0)	10,65 (9,0:11,8; 6,3–20,5)	-3,4 (0,001)
O ₂ ER, %	21,4 (19,1:25,2; 17,6–31,0)	45,2 (37,6:55,6; 28,6–65,6)	-3,4 (0,001)
CaO ₂ , мл/л	179,8 (172:197; 161,5–237,6)	184,3 (177:195; 160,9–224,4)	-0,68 (0,49)
CvO ₂ , мл/л	137,1 (128:154; 126,5–182,0)	104,8 (79,9:119,1; 63,7–127,2)	-1,5 (0,12)

Таблица 4. Взаимосвязь показателей кислородного статуса с системной гипоперфузией

Table 4. Correlations between oxygen status and systemic hypoperfusion

Показатель	Гипоксемия (n = 19)			Нормоксемия (n = 49)			Гипероксемия (n = 16)		
	R (p)	AUC (p)	J-индекс	R (p)	AUC (p)	J-индекс	R (p)	AUC (p)	J-индекс
PaCO ₂ , мм рт. ст.	-0,3 (0,1)	0,692 (0,2)	30,1	-0,1 (0,2)	0,601 (0,08)	28,0	-0,72 (0,02)	0,800 (0,01)	34,0
Лактат, ммоль/л	0,5 (0,03)	0,808 (0,035)	1,86	0,65 (0,001)	0,908 (0,01)	1,8	0,75 (0,01)	0,890 (0,004)	2,4
PvCO ₂ , мм рт. ст.	-0,1 (0,5)	0,603 (0,4)	34,9	-0,13 (0,34)	0,587 (0,3)	40,0	-0,5 (0,4)	0,820 (0,05)	39,4
PvO ₂ , мм рт. ст.	-0,3 (0,2)	0,673 (0,08)	20,0	-0,52 (0,001)	0,829 (0,02)	26,0	-0,69 (0,03)	0,950 (0,008)	29,5
SvO ₂ , %	-0,5 (0,03)	0,808 (0,04)	44,5	-0,59 (0,001)	0,872 (0,01)	51,5	-0,68 (0,03)	0,950 (0,008)	54,6
dPCO ₂ , мм рт. ст.	0,6 (0,007)	0,872 (0,01)	7,0	0,7 (0,001)	0,942 (0,01)	5,4	0,68 (0,03)	0,958 (0,008)	7,7
O ₂ ER, %	0,78 (0,001)	0,987 (0,001)	20,0	0,7 (0,001)	0,945 (0,01)	19,0	0,72 (0,02)	0,979 (0,005)	27,7
CvO ₂ , мл/л	-0,7 (0,001)	0,936 (0,003)	88,0	-0,49 (0,001)	0,810 (0,01)	119,0	-0,72 (0,02)	0,979 (0,005)	119,0
Sa-vO ₂ , %	0,78 (0,001)	0,987 (0,001)	19,0	0,67 (0,001)	0,920 (0,01)	15,0	0,72 (0,02)	0,979 (0,005)	27

от состояния системной перфузии выявлено, что площадь под кривой более 0,6 имели девять показателей, при этом для шести из них это явилось статистически значимым: концентрация лактата в артериальной крови, сатурация гемоглобина кислородом и общее содержание кислорода в центральной венозной крови, артериовенозная разница по сатурации гемоглобина кислородом, коэффициент экстракции кислорода и артериовенозная разница по парциальному давлению углекислого газа.

В группе «Нормоксемия» обнаружено семь статистически значимых параметров, изменяющихся в зависимости от состояния системной перфузии: концентрация лактата в артериальной крови, сатурация гемоглобина кислородом, парциальное давление кислорода и концентрация кислорода в центральной венозной крови, артериовенозная разница по насыщению гемоглобина кислородом, коэффициент экстракции кислорода и артериовенозная разница по напряжению углекислого газа.

У детей с гипероксемией отмечено девять статистически значимых показателей, являющихся мар-

керами адекватности системной перфузии. В табл. 5 представлены критические значения указанных показателей, свидетельствующие о наличии системной гипоперфузии. На основании статистического анализа выделены ключевые показатели, отражающие состояние системной перфузии у новорожденных.

Полученные результаты свидетельствуют, что существует диапазон значений (так называемая зона риска), в котором могут наблюдаться случаи как с нормальным системным потоком крови, так и со сниженным. Указанные значения являются лишь ориентиром, позволяющим оценить риск наличия или развития гемодинамических нарушений. Применение всех указанных в табл. 5 значений к конкретному случаю может привести к высокой вероятности как ложноотрицательной, так и ложноположительной оценки. В частности, сочетание всех перечисленных признаков низкой системной перфузии позволяло выявить в модели системную гипоперфузию с чувствительностью 100% и специфичностью 45% (χ^2 Пирсона = 9,5 и $p = 0,001$). В то же время сочетание всех перечисленных призна-

Таблица 5. Основные критерии адекватности системной перфузии

Table 5. Cut off criteria for adequate systemic perfusion

Показатель	Адекватная системная перфузия (χ^2 ; p)	Зона риска	Сниженная системная перфузия (χ^2 ; p)
PvO ₂ , мм рт. ст.	29,5 и более ($\chi^2 = 9,8$; $p = 0,002$)	26–29	26 и менее ($\chi^2 = 7,6$; $p = 0,006$)
SvO ₂ , %	54,5 и более ($\chi^2 = 8,7$; $p = 0,001$)	44,5–54,5	44,5 и менее ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$)
Sa-vO ₂ , %	15,8 и менее ($\chi^2 = 38,7$; $p = 0,001$)	15,8–27,0	27 и более ($\chi^2 = 33,0$; $p = 0,001$)
CvO ₂ , мл/л	119 и более ($\chi^2 = 23,0$; $p = 0,001$)	88–119	88 и менее ($\chi^2 = 19,0$; $p = 0,001$)
O ₂ ER, %	19 и менее ($\chi^2 = 18,0$; $p = 0,001$)	19,0–27,7	27,7 и более ($\chi^2 = 52$; $p = 0,001$)
dPCO ₂ , мм рт. ст.	5,4 и менее ($\chi^2 = 17,0$; $p = 0,001$)	5,4–7,9	7,9 и более ($\chi^2 = 40,0$; $p = 0,001$)

ков нормальной системной перфузии позволяло в модели верифицировать нормальную системную перфузию с чувствительностью 100% и специфичностью 25% (χ^2 Пирсона = 12,1 и $p = 0,001$). Таким образом, эти расчеты показывают, что, основываясь на соотнесенном применении предложенных критериев, с большой точностью возможно дать характеристику системной перфузии. Однако значительная часть исследуемых пациентов будет, скорее, отнесена к группе риска. Вероятнее всего, это связано с различными вариантами кислородного статуса артериальной крови. Нами выполнены многочисленные статистические расчеты, направленные на выявление коэффициентов или моделей для улучшения прогностической значимости предлагаемых параметров при различных вариантах кислородного статуса артериальной крови, однако эти попытки не дали ожидаемых результатов. Поэтому для клинического применения в каждом конкретном случае рекомендуем соотносить полученные результаты лабораторных исследований с представленными данными в зависимости от особенностей кислородного статуса.

Для более точного и объективного применения предложенных критериев адекватности системного потока с помощью метода логистической регрессии построены модели прогнозирования адекватности системного потока крови. Для этого отобраны наилучшие статистические показатели во всех подгруппах. Ими оказались коэффициент экстракции кислорода и веноартериальная разница по углекислому газу. Была построена модель предсказания системной гипоперфузии с использованием этих признаков. Точность предсказания модели составила 94,3% с чувствительностью 87,5% и специфичностью 94,7% ($\chi^2 = 82$, $p = 0,001$).

Общий вид уравнения модели:

$$R(Y) = \frac{1}{1 + e^{(12 - 0.29X_1 - 0.73X_2)}},$$

где: X_1 – коэффициент экстракции кислорода, выраженный в процентах;

X_2 – веноартериальная разница по парциальному давлению углекислого газа, выраженная в мм рт. ст.

Константа $B_1 = 0,288$, коэффициент Вальда для нее составил 8,97, при $p = 0,003$, $RR = 1,3$ (95%ДИ 1,105–1,611). Константа $B_2 = 0,726$, коэффициент Вальда для B_2 составил 9,58, при $p = 0,002$, $RR = 2,0$

(95%ДИ 1,305–3,276). Константа = -12,0 при коэффициенте Вальда = 15,0 и $p = 0,0001$.

С целью иллюстрации приводим графическое отображение расчетов вероятности системной гипоперфузии при четырех вариантах значений веноартериальной разницы по парциальному давлению углекислого газа в зависимости от изменения коэффициента экстракции кислорода (рис.).

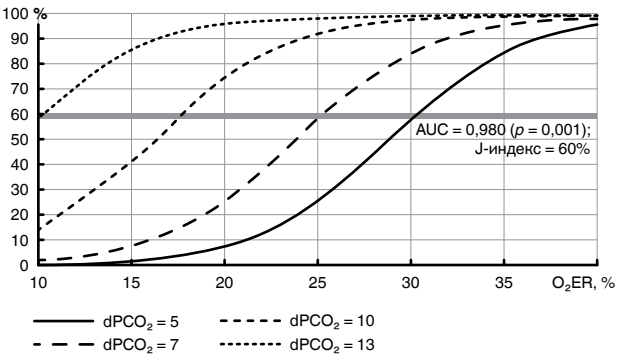


Рис. Вероятность развития системной гипоперфузии в зависимости от значения O₂ER при разных уровнях веноартериальной разницы по углекислому газу

Fig. Chances of systemic hypoperfusion development depending on O₂ER values at different levels of venoarterial difference in carbon dioxide

Для выявления пороговых значений, получаемых от результатов расчета предлагаемой модели логистической регрессии, проведен ROC-анализ этого показателя для каждой группы. Для гипоксемической группы критическое значение определено по ROC-кривой с AUC = 0,949 (95%ДИ 0,84–1,00) при $p = 0,002$ и составляло 54% с чувствительностью 85% и специфичностью 77%. Критическое значение для нормоксемической группы составило 63% с чувствительностью 91% и специфичностью 80% и было определено по ROC-кривой с AUC = 0,975 (95%ДИ 0,94–1,00) при $p = 0,001$. В гипероксимической группе анализ ROC-кривой с AUC = 0,99 (95%ДИ 0,98–1,00) при $p = 0,004$ позволил определить индекс Йодена равным 53% (чувствительность 100%, специфичность 75%). Таким образом, для каждой из групп были определены критические значения модели № 1, которые находились в диапазоне 53–63% с высокими значениями чувствительности и специфичности. В целом для всей выборки AUC

ROC-кривой был равен 0,980 (95%ДИ 0,95–1,00), а критическое значение (J-индекс) с чувствительностью 92% и специфичностью 87% при $p = 0,001$ составило 60%. Более детальный анализ показал, что увеличение значений модели № 1 выше 70% указывает на наличие системной гипоперфузии с чувствительностью 100% и специфичностью 100% при $p = 0,001$.

Обсуждение

Оценка гемодинамического профиля у пациентов с параллельной циркуляцией является отдельным направлением научных исследований с неоднозначным мнением по ряду вопросов у многих исследователей [17, 26]. Несмотря на то что хирургия одножелудочковых коррекций существует более 50 лет, не выработано точных критериев снижения системного потока крови по лабораторным данным центральной венозной крови у новорожденных [21, 22]. Нами получены значения параметров газового состава и кислородного статуса крови, позволяющие с большой вероятностью установить наличие системной гипоперфузии у новорожденных с ФЕЖ.

Один из методических подходов к исследованию предполагал разделение пациентов по признаку адекватности артериальной оксигенации. Это было связано с тем, что основные показатели, отражающие адекватность системной перфузии, являются кислородзависимыми переменными, поэтому их интерпретация невозможна без учета исходного кислородного статуса пациента. В то же время взаимосвязь этих показателей (артериальной и центральной венозной) не является линейной, особенно при таком варианте кровообращения, как единственный желудочек сердца. Поэтому в исследовании отдельно выделены три основные группы: гипоксемическая, нормоксемическая и гипероксемическая, в каждой из которых выделены подгруппы в зависимости от состояния системной перфузии. Полученные результаты в подгруппах сравнивались только внутри основной группы. Подгруппы не были одинаковыми по количеству пациентов, однако в большинстве случаев между ними выявлены статистически значимые различия, что позволило установить лабораторные критерии синдрома малого выброса у новорожденных с ФЕЖ.

Определено, что в подгруппах со сниженным системным потоком крови показатели PvO_2 , SvO_2 , CvO_2 , O_2ER , $Sa-vO_2$, $dpCO_2$ существенно отличались от таковых в подгруппах с адекватным системным кровотоком. Однако не удалось установить точные значения нормы и патологии для исследованных параметров газового состава крови у новорожденных с ФЕЖ, как, например, это сделано для пациентов с двухжелудочковой физиологией. Помимо критериев, описывающих нормальную или сниженную перфузию, был также сформирован диапазон промежуточных значений (так называемая серая

зона). В этот коридор с одинаковой вероятностью могут попадать пациенты как с нормальной, так и со сниженной системной перфузией. Полагаем, что формирование промежуточного диапазона значений связано с тем, что такие маркеры гипоперфузии, как PvO_2 , SvO_2 , $Sa-vO_2$, CvO_2 , в существенной степени связаны с исходным уровнем артериальной оксигенации. Выявленные нами в предыдущих исследованиях гемодинамические и лабораторные отличия при различных физиологических вариантах циркуляции в условиях стабильного гемодинамического статуса и гипоперфузии связаны с особенностями распределения комбинированного сердечного выброса между кругами кровообращения [3, 5]. Именно это обстоятельство обуславливает неоднородность полученных результатов исследования в группе одножелудочковой циркуляции. Данная клиническая неоднозначность изменений газового состава крови у пациентов с параллельной циркуляцией при проявлениях системной гипоперфузии является результатом влияния множества факторов на перераспределение кровотока между кругами кровообращения в период выраженных гемодинамических расстройств [25].

Показано, что изменения коэффициента экстракции кислорода и веноартериальной разницы по парциальному давлению углекислого газа в меньшей степени зависимы от содержания кислорода в артериальной крови, что дает основания полагать о возможности применения этих показателей как универсальных для всех подгрупп пациентов. Исследование веноартериальной разницы по углекислому газу в последнее время является весьма частой процедурой для оценки острой сердечной недостаточности в кардиохирургии [12, 23]. В то же время данных о значениях этих показателей у новорожденных с ФЕЖ в литературе не встретили. Мы установили, что безопасный уровень веноартериального градиента по напряжению углекислого газа составляет 5,4 мм рт. ст., в то время как значения выше 7,9 мм рт. ст. являются явным признаком системной гипоперфузии. Это справедливо и для коэффициента экстракции кислорода, который у новорожденных с ФЕЖ должен находиться в диапазоне от 19 до 27%, в то время как при ВПС с двухжелудочковой гемодинамикой в норме он составляет 30–41% [4, 30]. Именно эти данные послужили основанием для создания модели прогнозирования адекватности системной перфузии. Установленные пороговые значения для этой модели находятся в диапазоне от 53 до 63%. Считаем, что применение модели прогнозирования адекватности системной перфузии и ее графическая интерпретация позволят практическим врачам проводить своевременную диагностику и коррекцию системной гипоперфузии.

Выводы

1. Показателями, позволяющими оценить адекватность системной перфузии у новорожденных с

ФЕЖ, являются напряжение кислорода в центральной венозной крови, сатурация центральной венозной крови, общее содержание кислорода в венозной крови и артериально-венозная разница сатурации кислородом.

2. Наиболее чувствительными маркерами системной гипоперфузии при ФЕЖ являются общее содержание кислорода в венозной крови, коэффи-

циент экстракции кислорода и веноартериальная разница по парциальному давлению углекислого газа.

3. Применение предложенной модели прогнозирования адекватности системной перфузии может служить эффективным инструментом мониторинга состояния системы кровообращения у новорожденных с гемодинамикой ФЕЖ.

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. Селиверстова А. А., Савенкова Н. Д., Хубулава Г. Г. и др. Острое повреждение почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств // Нефрология. - 2017. - Т. 21, № 3. - С. 54-60.
2. Унгуряну Т. Н., Гржибовский А. М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. - 2011. - № 5. - С. 55-60.
3. Хубулава Г. Г., Марченко С. П., Наумов А. Б. и др. Газовый состав крови у новорожденных с нарушением системной перфузии после коррекции врожденных пороков сердца и параллельном кровообращении // Детские болезни сердца и сосудов. - 2019. - Т. 52, № 1. - С. 43-55. doi:https://doi.org/10.24022/1810-0686-2019-16-1-43-55.
4. Хубулава Г. Г., Наумов А. Б., Марченко С. П. и др. Показатели газового состава крови у новорожденных с синдромом малого выброса после кардиохирургических вмешательств // Bull. Bakoulev Cent. "Cardiovascular Dis". - 2018. - Т. 19, № 5. - С. 676-687. doi:10.24022/1810-0694-2018-19-5-676-687.
5. Хубулава Г. Г., Наумов А. Б., Марченко С. П. и др. Теоретические модели показателей гемодинамики и газообмена при одноклудочковой циркуляции // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2019. - Т. 23, № 3. - С. 65. doi:10.21688/1681-3472-2019-3-65-75.
6. Ashburn D. A., McCrindle B. W., Tchervenkov C. I. Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2003. - Vol. 125, № 5. - P. 1070-1082. doi:10.1067/mtc.2003.183.
7. Barnea O., Austin E. H., Richman B. et al. Balancing the circulation: Theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994. - Vol. 24, № 5. - P. 1376-1381. doi:10.1016/0735-1097(94)90123-6.
8. Barnea O., Santamore W. P., Rossi A. et al. Estimation of oxygen delivery in newborns with a univentricular circulation. - 1998. - P. 1407-1414.
9. Bradley S. M., Atz A. M. Postoperative management: The role of mixed venous oxygen saturation monitoring // Pediatr. Card. Surg. Annu. - 2005. - Vol. 8, № 1. - P. 22-27. doi:10.1053/j.pcsu.2005.01.002.
10. Cohen M. S., Maxey D. M., Mahle W. T. et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome Current Considerations and Expectations // J. Am. Coll. Cardiol. - 2012. - Vol. 59, № 1. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.022.
11. DeWaal K. A. The methodology of doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants // Int. J. Pediatr. - 2012. - № 3. - P. 1-13. doi:10.1155/2012/680162.
12. Furqan M., Hashmat F., Amanullah M. et al. Venoarterial PCO₂ difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2009. - Vol. 19, № 10. - P. 640-643. doi:10.2009/JCPS.640643.
13. Ghanayem N. S., Hoffman G. M., Mussatto K. A. et al. Perioperative monitoring in high-risk infants after stage 1 palliation of univentricular congenital heart disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2010. - Vol. 140, № 4. - P. 857-863. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.05.002.
14. Hoffman G. M., Ghanayem N. S., Kampine J. M. et al. Venous saturation and the anaerobic threshold in neonates after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome // Ann. Thorac. Surg. 2000. - Vol. 70, № 5. - P. 1515-1520. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11093480. Accessed January 26, 2019.

REFERENCES

1. Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Khubulava G.G. et al. Acute kidney injury in newborns and infants with congenital heart defects after cardiac surgery. *Nephrologiya*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 54-60. (In Russ.)
2. Unguryanu T.N., Grzhibovskiy A.M. Brief recommendations on data description, statistical analysis and presentation in scientific publications. *Ekologiya Cheloveka*, 2011, no. 5, pp. 55-60. (In Russ.)
3. Khubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B. et al. Blood gas composition in newborns with impaired systemic perfusion after correction of congenital heart defects and parallel circulation. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov*, 2019, vol. 52, no. 1, pp. 43-55. (In Russ.) doi:https://doi.org/10.24022/1810-0686-2019-16-1-43-55.
4. Khubulava G.G., Naumov A.B., Marchenko S.P. et al. Blood gas composition in newborns with low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Bull. Bakoulev Cent. Cardiovascular Dis*, 2018, vol. 19, no. 5, pp. 676-687. (In Russ.) doi:10.24022/1810-0694-2018-19-5-676-687.
5. Khubulava G.G., Naumov A.B., Marchenko S.P. et al. Theoretical models of hemodynamics and gas exchange during univentricular circulation. *Patologiya Kровоobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 65. (In Russ.) doi:10.21688/1681-3472-2019-3-65-75.
6. Ashburn D.A., McCrindle B.W., Tchervenkov C.I. Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, vol. 125, no. 5, pp. 1070-1082. doi:10.1067/mtc.2003.183.
7. Barnea O., Austin E.H., Richman B. et al. Balancing the circulation: Theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, vol. 24, no. 5, pp. 1376-1381. doi:10.1016/0735-1097(94)90123-6.
8. Barnea O., Santamore W.P., Rossi A. et al. Estimation of oxygen delivery in newborns with a univentricular circulation. 1998, pp. 1407-1414.
9. Bradley S.M., Atz A.M. Postoperative management: The role of mixed venous oxygen saturation monitoring. *Pediatr. Card. Surg. Annu.*, 2005, vol. 8, no. 1, pp. 22-27. doi:10.1053/j.pcsu.2005.01.002.
10. Cohen M.S., Maxey D.M., Mahle W.T. et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome Current Considerations and Expectations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 59, no. 1. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.022.
11. DeWaal K.A. The methodology of doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants. *Int. J. Pediatr.*, 2012, no. 3, pp. 1-13. doi:10.1155/2012/680162.
12. Furqan M., Hashmat F., Amanullah M. et al. Venoarterial PCO₂ difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.*, 2009, vol. 19, no. 10, pp. 640-643. doi:10.2009/JCPS.640643.
13. Ghanayem N.S., Hoffman G.M., Mussatto K.A. et al. Perioperative monitoring in high-risk infants after stage 1 palliation of univentricular congenital heart disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, vol. 140, no. 4, pp. 857-863. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.05.002.
14. Hoffman G.M., Ghanayem N.S., Kampine J.M. et al. Venous saturation and the anaerobic threshold in neonates after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 70, no. 5, pp. 1515-1520. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11093480. Accessed January 26, 2019.
15. Klauwer D., Neuhaeuser C., Thul J. et al. *Practical handbook on pediatric cardiac intensive care therapy* (Klauwer D., Neuhaeuser C., Thul J., Zimmermann R.,

15. Klauwer D., Neuhaeuser C., Thul J. et al. Practical handbook on pediatric cardiac intensive care therapy (Klauwer D., Neuhaeuser C., Thul J., Zimmermann R., eds.). Cham: Springer International Publishing. - 2019. doi:10.1007/978-3-319-92441-0.
16. Li J., Bush A., Schulze-Neick I. et al. Measured versus estimated oxygen consumption in ventilated patients with congenital heart disease: the validity of predictive equations // *Crit. Care Med.* - 2003. - Vol. 31, № 4. - P. 1235-1240. doi:10.1097/01.CCM.0000060010.81321.45.
17. Li J., Zhang G., McCrindle B. W. et al. Profiles of hemodynamics and oxygen transport derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood procedure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2007. - Vol. 133, № 2. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.09.033.
18. Lundell B. P., Casas M. L., Wallgren C. G. Oxygen consumption in infants and children during heart catheterization // *Pediatr. Cardiol.* 1996. - Vol. 17, № 4. - P. 207-213. doi:10.1007/BF02524795.
19. Mahle W. T., Spray T. L., Wernovsky G. et al. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution // *Circulation.* 2000. - Vol. 102, № 19 (Suppl. 3). - P. III136-III141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11082376>. Accessed August 30, 2018.
20. Mallat J., Lemyze M., Meddour M. et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients // *Ann. Intens. Care.* - 2016. - Vol. 6, № 1. - P. 1-9. doi:10.1186/s13613-016-0110-3.
21. Naito Y., Aoki M., Watanabe M. et al. Factors affecting systemic oxygen delivery after norwood procedure with Sano modification // *Ann. Thorac. Surg.* - 2010. - Vol. 89, № 1. - P. 168-173. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.09.032.
22. Neunhoeffer F., Hofbeck M., Schlensak C. et al. Perioperative cerebral oxygenation metabolism in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries // *Pediatr. Cardiol.* - 2018. - Vol. 39, № 8. - P. 1681-1687. doi:10.1007/s00246-018-1952-2.
23. Rhodes L. A., Erwin W. C., Borasino S. et al. Central venous to arterial CO₂ difference after cardiac surgery in infants and neonates // *Pediatr. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 18, № 3. - P. 228-233. doi:10.1097/PCC.0000000000001085.
24. Schranz D., Akintuerk H., Voelkel N. "End-stage" heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation // *Heart.* - 2016. - № 0. - P. 1-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-309110.
25. Taeed R., Schwartz S. M., Pearl J. M. et al. Unrecognized pulmonary venous desaturation early after Norwood palliation confounds Gp:Gs assessment and compromises oxygen delivery // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103, № 22. - P. 2699-2704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11390340>. Accessed January 26, 2019.
26. Tweddell J. S., Ghanayem N. S., Mussatto K. A. et al. Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. - Vol. 84, № 4. - P. 1301-1311. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.047.
27. Unal I. Defining an optimal cut-point value in ROC analysis: An alternative approach // *Comput. Math. Methods Med.* - 2017. - № 1. - P. 1-14. doi:10.1155/2017/3762651.
28. Van Der Hoeven M. A., Maertzdorf W. J., Blanco C. E. Continuous central venous oxygen saturation (ScvO₂) measurement using a fibre optic catheter in newborn infants // *Arch Dis Child.* - 1996. - Vol. 74. - P. 177-181.
29. Villa C. R., Marino B. S., Jacobs J. P. et al. Intensive care and perioperative management of neonates with functionally univentricular hearts // *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* - 2012. - Vol. 3, № 3. - P. 359-363. doi:10.1177/2150135111433473.
30. Vrancken S. L., VanHeijst A. F., DeBoode W. P. Neonatal hemodynamics: from developmental physiology to comprehensive monitoring // *Front Pediatr.* - 2018. - Vol. 6, № 4. - P. 1-15. doi:10.3389/fped.2018.00087.
- eds.). Cham: Springer International Publishing. 2019. doi:10.1007/978-3-319-92441-0.
16. Li J., Bush A., Schulze-Neick I. et al. Measured versus estimated oxygen consumption in ventilated patients with congenital heart disease: the validity of predictive equations. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 4, pp. 1235-1240. doi:10.1097/01.CCM.0000060010.81321.45.
17. Li J., Zhang G., McCrindle B.W. et al. Profiles of hemodynamics and oxygen transport derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2007, vol. 133, no. 2. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.09.033.
18. Lundell B.P., Casas M.L., Wallgren C.G. Oxygen consumption in infants and children during heart catheterization. *Pediatr. Cardiol.*, 1996, vol. 17, no. 4, pp. 207-213. doi:10.1007/BF02524795.
19. Mahle W.T., Spray T.L., Wernovsky G. et al. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 19 (suppl. 3), pp. III136-III141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11082376>. Accessed August 30, 2018.
20. Mallat J., Lemyze M., Meddour M. et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann. Intens. Care*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 1-9. doi:10.1186/s13613-016-0110-3.
21. Naito Y., Aoki M., Watanabe M. et al. Factors affecting systemic oxygen delivery after norwood procedure with Sano modification. *Ann. Thorac. Surg.*, 2010, vol. 89, no. 1, pp. 168-173. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.09.032.
22. Neunhoeffer F., Hofbeck M., Schlensak C. et al. Perioperative cerebral oxygenation metabolism in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries. *Pediatr. Cardiol.*, 2018, vol. 39, no. 8, pp. 1681-1687. doi:10.1007/s00246-018-1952-2.
23. Rhodes L.A., Erwin W.C., Borasino S. et al. Central venous to arterial CO₂ difference after cardiac surgery in infants and neonates. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 18, no. 3, pp. 228-233. doi:10.1097/PCC.0000000000001085.
24. Schranz D., Akintuerk H., Voelkel N. "End-stage" heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation. *Heart*, 2016, no. 0, pp. 1-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-309110.
25. Taeed R., Schwartz S.M., Pearl J.M. et al. Unrecognized pulmonary venous desaturation early after Norwood palliation confounds Gp:Gs assessment and compromises oxygen delivery. *Circulation*, 2001, vol. 103, no. 22, pp. 2699-2704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11390340>. Accessed January 26, 2019.
26. Tweddell J.S., Ghanayem N.S., Mussatto K.A. et al. Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, vol. 84, no. 4, pp. 1301-1311. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.047.
27. Unal I. Defining an optimal cut-point value in ROC analysis: An alternative approach. *Comput. Math. Methods Med.*, 2017, no. 1, pp. 1-14. doi:10.1155/2017/3762651.
28. Van Der Hoeven M.A., Maertzdorf W.J., Blanco C.E. Continuous central venous oxygen saturation (ScvO₂) measurement using a fibre optic catheter in newborn infants. *Arch. Dis. Child.*, 1996, vol. 74, pp. 177-181.
29. Villa C.R., Marino B.S., Jacobs J.P. et al. Intensive care and perioperative management of neonates with functionally univentricular hearts. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.*, 2012, vol. 3, no. 3, pp. 359-363. doi:10.1177/2150135111433473.
30. Vrancken S.L., VanHeijst A.F., DeBoode W.P. Neonatal hemodynamics: from developmental physiology to comprehensive monitoring. *Front Pediatr.*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 1-15. doi:10.3389/fped.2018.00087.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Полушин Юрий Сергеевич

доктор медицинских наук, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
orcid.org/0000-0002-6313-5856

Хубулава Геннадий Григорьевич

доктор медицинских наук, академик РАН, главный кардиохирург Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской хирургии.
orcid.org/0000-0002-9242-9941

Марченко Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии.
orcid.org/0000-0003-4785-4532

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

Наумов Алексей Борисович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
orcid.org/0000-0003-0323-0162

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
orcid.org/0000-0002-2131-4813

Пшениснов Константин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
orcid.org/0000-0003-1113-5296

Пилугов Николай Геннадьевич

врач анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией.
orcid.org/0000-0002-5905-683X

Yury S. Polushin

Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Pro-Rector for Research, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
orcid.org/0000-0002-6313-5856

Gennadiy G. Khubulava

Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Chief Cardiac Surgeon of the North-Western Federal District of the Russian Federation, Head of Faculty Surgery Department.
orcid.org/0000-0002-9242-9941

Sergey P. Marchenko

Doctor of Medical Sciences, Professor of Cardiovascular Surgery Department.
orcid.org/0000-0003-4785-4532

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

Aleksey B. Naumov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.
orcid.org/0000-0003-0323-0162

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pro-Rector for Post-Graduate and Continuing Professional Education and Regional Public Health Development, Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.
orcid.org/0000-0002-2131-4813

Konstantin V. Pshenisnov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.
orcid.org/0000-0003-1113-5296

Nikolay G. Pilyugov

Physician of Emergency Care Unit for Children with Cardiac Surgical Pathology.
orcid.org/0000-0002-5905-683X



Сочетанная анестезия при коронарном шунтировании без искусственного кровообращения у пациентов с висцеральным ожирением

М. И. ТУРОВЕЦ, С. М. ШЛАХТЕР, А. М. СТРЕЛЬЦОВА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: провести анализ результатов применения сочетанной анестезии при коронарном шунтировании без искусственного кровообращения (off-pump КШ) у пациентов с висцеральным ожирением (ВО).

Материал и методы. Проведено рандомизированное исследование результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с ВО, которым выполнено off-pump КШ. В исследование включено 197 пациентов. Основную группу ($n = 98$) составили пациенты, у которых выполняли сочетанную анестезию (с грудной эпидуральной анальгезией – ГЭА), больным контрольной группы ($n = 99$) проводили тотальную внутривенную анестезию (с наркотическими анальгетиками).

Результаты. У пациентов основной группы зафиксировано статистически значимое снижение частоты развития острого повреждения почек ($p = 0,0180$), респираторных осложнений ($p = 0,0177$), предсердных и желудочковых аритмий ($p = 0,0029$). На фоне применения ГЭА статистически значимо снизилась длительность лечения больных в палате интенсивной терапии ($p = 0,0229$) и послеоперационной госпитализации ($p = 0,0419$).

Вывод. Применение сочетанной анестезии (с ГЭА) при off-pump КШ у пациентов с ВО позволяет снизить риск развития ранних послеоперационных осложнений, длительность послеоперационной госпитализации и продолжительность лечения в палате интенсивной терапии.

Ключевые слова: коронарное шунтирование без искусственного кровообращения, профилактика осложнения, висцеральное ожирение, грудная эпидуральная анальгезия

Для цитирования: Туровец М. И., Шлахтер С. М., Стрельцова А. М. Сочетанная анестезия при коронарном шунтировании без искусственного кровообращения у пациентов с висцеральным ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 17-23. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-17-23

Combined anesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting in patients with visceral obesity

M. I. TUROVETS, S. M. SHLAKHTER, A. M. STRELTSOVA

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze results of the use of combined anesthesia for coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass (off-pump CABG) in patients with visceral obesity (VO).

Subjects and methods. A randomized study of results of surgical treatment in patients with VO and coronary heart disease who underwent off-pump CABG was conducted. 197 patients were included in the study. The main group ($n = 98$) included patients who underwent combined anesthesia (with thoracic epidural analgesia (TEA)) and patients in the control group ($n = 99$) underwent total intravenous anesthesia (with narcotic analgesics).

Results. In patients from the main group, a significant decrease in the incidence of acute kidney injury ($p = 0.0180$), respiratory complications ($p = 0.0177$), atrial and ventricular arrhythmias ($p = 0.0029$) was recorded. With the use of TEA, the duration of treatment of patients in the intensive care unit ($p = 0.0229$) and duration of hospital stay ($p = 0.0419$) significantly decreased.

Conclusion: The use of combined anesthesia (with TEA) for off-pump CABG in patients with visceral obesity reduces the risk of early postoperative complications, the duration of hospital stay and treatment in the intensive care unit.

Key words: off-pump coronary artery bypass grafting, prevention of complication, visceral obesity, thoracic epidural analgesia

For citations: Turovets M.I., Shlakhter S.M., Streltsova A.M. Combined anesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting in patients with visceral obesity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 17-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-17-23

Для корреспонденции:
Туровец Михаил Иванович
E-mail: turovets_aro@mail.ru

Correspondence:
Mikhail I. Turovets
Email: turovets_aro@mail.ru

Несмотря на значительный прогресс в развитии рентгеноваскулярной кардиохирургии, связанный с появлением высокотехнологичного оборудования и современных расходных материалов, до настоящего времени коронарное шунтирование (КШ) является одним из наиболее часто применяемых методов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [5–7, 13]. Но у пациентов с ожирением это хирургическое вмешательство сопряжено с определенными трудностями операционного доступа, что нередко повышает время и

травматизм операции [17, 21, 24]. Некоторые исследователи относят ожирение к независимому фактору риска развития периоперационных осложнений КШ из-за неблагоприятного гормонального фона, нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов, изменений в системе гемостаза [21, 24].

Длительное время продолжают исследования по снижению травматизма реваскуляризации миокарда у пациентов данной категории. Удалось расширить показания к операциям КШ на работающем сердце (off-pump КШ), что исключало бы

риски, связанные с искусственным кровообращением [14, 18, 23]. Но такая тактика у пациентов с ожирением не всегда приносит желаемый результат из-за часто низкой сократительной функции левого желудочка и многососудистого поражения коронарных артерий [17]. В связи с этим поиск новых подходов к снижению риска развития осложнений после off-pump КШ у пациентов данной категории не потерял своей актуальности [4, 14, 18, 23].

Провели проспективное рандомизированное исследование для проверки гипотезы о том, что применение сочетанной анестезии (с грудной эпидуральной анальгезией – ГЭА) при off-pump КШ у пациентов с висцеральным ожирением (ВО) снижает риск развития клинически значимых послеоперационных осложнений.

Цель исследования: анализ результатов применения сочетанной анестезии при коронарном шунтировании без искусственного кровообращения (off-pump КШ) у пациентов с ВО.

Материал и методы

С января 2015 г. по декабрь 2019 г. на базах кафедры анестезиологии и реаниматологии ВолГМУ (Клиника № 1 ФГБОУ ВО «ВолГМУ» и ГБУЗ «ВОККЦ») проведено рандомизированное контролируемое исследование результатов хирургического лечения ИБС у 200 пациентов с ожирением, которым выполнено коронарное шунтирование без искусственного кровообращения (off-pump КШ).

Первичной конечной точкой считали развитие фатальных и потенциально фатальных осложнений. На стадии планирования, проанализировав 100 историй болезней предыдущего периода, выяснили, что фатальные и потенциально фатальные осложнения (летальный исход, острый коронарный синдром (ОКС), синдром полиорганной недостаточности (СПОН), респираторные осложнения) диагностированы у 16% прооперированных пациентов. Считали, что клинически значимым результатом применения сочетанной анестезии будет снижение этого показателя на 10% случаев. В связи с этим для обеспечения 80% мощности исследования, используя номограмму Альтмана, в каждую из групп необходимо было включить по 100 пациентов (рис.).

Из-за предполагаемой значительной продолжительности исследования выполняли блочный тип рандомизации (по 20 пациентов). Рандомизирующим признаком определили вид анестезиологического обеспечения: сочетанная (общая анестезия в сочетании с ГЭА) или тотальная внутривенная анестезия. Рандомизацию проводили с использованием генератора случайных чисел. Критерии включения: пациенты с ВО, которым выполнено off-pump КШ. Критерии исключения: проведено on-pump КШ или были абсолютные противопоказания к проведению ГЭА. Из исследования исключены 3 пациента, которым выполнено on-pump КШ в связи с клинической необходимостью (нестабильная гемодинами-

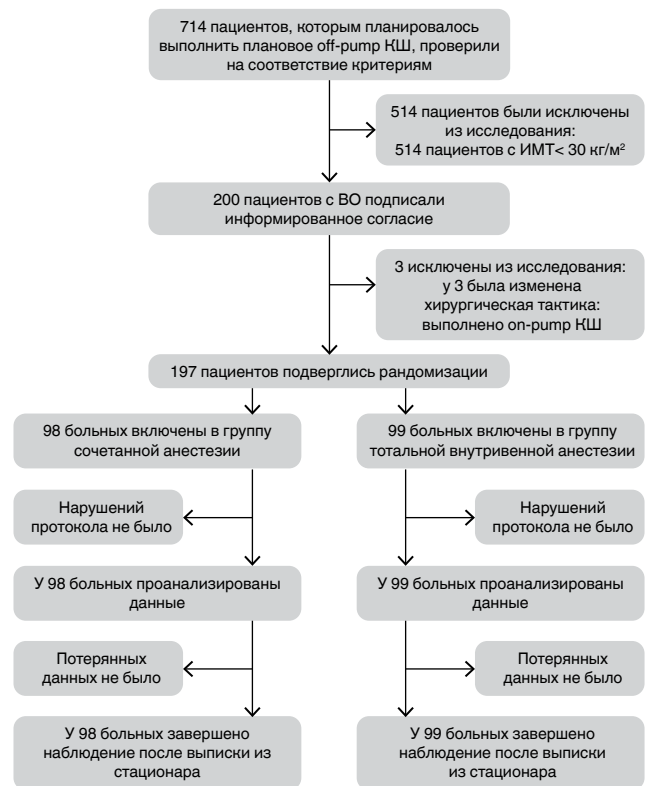


Рис. Диаграмма распределения пациентов

Fig. Patient distribution chart

ка). В итоге в исследование включены результаты лечения 197 больных.

Для диагностики ВО использованы следующие критерии: индекс массы тела (ИМТ) – 30 кг/м² и более, объем талии у мужчин – 94 см и более, у женщин – более 84 см. Все исследуемые разделены на две группы. У пациентов основной группы ($n = 98$) применяли сочетанную анестезию: внутривенную инфузию раствора пропофола 3–4 мг/кг×ч в сочетании с высокой ГЭА, которая обеспечивала сенсорный блок на уровне Th1-X позвонков. Проводили постоянную эпидуральную инфузию растворов ропивакаина 0,3–0,5% – 6–7 мл/ч с фентанилом 0,004–0,006 мг/мл. Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства проводили за 1 сут до операции. У больных контрольной группы ($n = 99$) использовали тотальную внутривенную анестезию: внутривенную инфузию раствора пропофола 3–4 мг/кг×ч в сочетании с постоянной инфузией раствора фентанила 0,006–0,008 мг/кг×ч.

Индукцию анестезии выполняли болюсным внутривенным введением раствора пропофола 2 мг/кг, миорелаксацию обеспечивали деполяризующим (раствор суксаметония хлорид 1,0–1,5 мг/кг) и недеполяризующим (раствор пипекурония бромид 0,04–0,06 мг/кг) миорелаксантами. На наиболее травматичных этапах операции (стернотомия, торакотомия, энуклеация сердца) дополнительно болюсно вводили раствор фентанила 0,004–0,006 мг/кг.

В ранний послеоперационный период у пациентов основной группы продолжалась эпидуральная

анальгезия (раствором ропивакаина 0,2% с фentanилом 0,02% – 6–7 мл/ч) в течение 72 ч, у больных контрольной группы применяли наркотические анальгетики. Для обеспечения мультимодальности обезболивания у всех исследуемых послеоперационную анальгезию дополняли применением нестероидных противовоспалительных препаратов (лорноксикам 8 мг × 2 р/сут или кетопрофен 30 мг × 3 р/сут).

В послеоперационный период при диагностике ОКС учитывали жалобы пациентов, появление или расширение зон гипокнеза (по данным ЭхоКГ), нарастание ишемических изменений на ЭКГ, нарастание маркеров некроза миокарда (креатинфосфокиназа-МВ, тропонин-Т). СПОН устанавливали при нарушениях в трех системах организма и более. Острое повреждение почек устанавливали при повышении уровня креатинина плазмы крови на 200 мкмоль/л и более. Эпизоды предсердных и желудочковых аритмий учитывали, если они продолжались 24 ч и более. Респираторные осложнения (вентилятор-ассоциированная пневмония, ателектазы легких и др.) фиксировали при подтверждении данными рентгенографии и/или компьютерной томографии.

Исследование одобрено Волгоградским региональным независимым этическим комитетом (IRB 00005839 IORG 0004900 [ref: 118/2014/12/05]). У всех больных получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию полученных результатов.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась исключением систематических ошибок.

Из-за относительно небольшого объема выборки переменные подгрупп исследования не проверяли на соответствие закону нормального распределения, поэтому использовали непараметрические критерии. Для сравнения независимых групп по качественному признаку выбирали критерий χ^2 Пирсона, по количественным переменным – критерий Манна – Уитни. Полученные результаты обрабатывали с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Статистически значимым считали 95%-ный (и более) уровень различия сравниваемых групп ($p \leq 0,05$).

Результаты

Как показано в табл. 1, по демографическим и интраоперационным показателям группы сравнения были сопоставимы (по полу и возрасту, длительности оперативного вмешательства и количеству наложенных шунтов, коморбидному состоянию пациентов; $p > 0,05$).

Как продемонстрировано в табл. 2, пациентам контрольной группы потребовалась более длительная послеоперационная продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), чем больным основной группы ($5,3 \pm 0,8$ ч против $3,6 \pm 0,9$ ч; $p = 0,0274$). В основной группе было статистически значимо больше больных, которые не нуждались в продленной ИВЛ (8,2% против 1,0% – в контрольной группе; $p = 0,0162$), и статистически значимо меньше пациентов с ИВЛ продолжительностью более 6 ч (14,3% против 28,3% – в контрольной группе;

Таблица 1. Демографические и интраоперационные показатели

Table 1. Demographic and intraoperative indicators

Переменная	Основная группа (n = 98)	Контрольная группа (n = 99)	p
Демографический профиль			
Женщины/мужчины	44/54	43/56	0,8361
Возраст, Ме [25%; 75%]	63,0 [58,0; 67,0]	63,0 [58,0; 68,0]	0,4931
до 65 лет, n (%)	52 (53,1)	58 (58,6)	0,4350
более 65 лет, n (%)	46 (46,9)	41 (41,4)	
ИМТ, Ме [25%; 75%]	35,8 [32,4; 37,1]	35,4 [32,0; 37,8]	0,3718
АГ, n (%)	58 (59,2)	61 (61,6)	0,7271
СД 2-го типа, n (%)	44 (44,9)	50 (50,5)	0,4308
ХОБЛ, n (%)	14 (14,3)	12 (12,1)	0,6536
ХБП, n (%)	8 (8,2)	6 (6,1)	0,5658
ХИГМ, n (%)	27 (27,6)	32 (32,3)	0,4647
Интраоперационные показатели			
Длительность операции, Ме [25%; 75%]	265,0 [220; 315]	280,0 [185; 325]	0,7185
1 шунт, n (%)	8 (8,2)	11 (11,1)	0,4834
2 шунта, n (%)	69 (70,4)	65 (65,7)	0,4746
3 шунта, n (%)	21 (21,4)	23 (23,2)	0,7612

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; SD – стандартное отклонение

Таблица 2. Послеоперационные показатели

Table 2. Postoperative indicators

Переменная	Основная группа (n = 98)	Контрольная группа (n = 99)	p
Длительность ИВЛ, ч, Ме [25%; 75%]	3,0 [2,0; 5,0]	4,8 [3,8; 10,0]	0,0274*
ИВЛ не было, n (%)	8 (8,2)	1 (1,0)	0,0162*
ИВЛ до 3 ч, n (%)	18 (18,4)	6 (6,1)	0,0083*
ИВЛ 3–6 ч, n (%)	58 (59,2)	64 (64,6)	0,4298
ИВЛ более 6 ч, n (%)	14 (14,3)	28 (28,3)	0,0165*
Длительность адренергической терапии, часов, Ме [25%; 75%]	13,0 [1,0; 16,0]	13,0 [1,0; 18,0]	0,5715
Не было, n (%)	12 (12,2)	10 (10,1)	0,6329
До 6 ч, n (%)	26 (26,5)	28 (28,3)	0,7828
6–12 ч, n (%)	32 (32,7)	37 (37,4)	0,4874
Более 12 ч, n (%)	28 (28,6)	24 (24,2)	0,4907
Осложнения:			
ОПП, n (%)	2 (2,0)	10 (10,1)	0,0180*
ОКС, n (%)	1 (1,0)	3 (3,0)	0,3173
Респираторные осложнения, n (%)	1 (1,0)	8 (8,1)	0,0177*
Предсердные и желудочковые аритмии, n (%)	4 (4,1)	17 (17,2)	0,0029*
СПОН, n (%)	1 (1,0)	3 (3,0)	0,3173
Местное инфицирование, n (%)	1 (1,0)	6 (6,1)	0,0561
Длительность нахождения в ПИТ, ч, Ме [25%; 75%]	42,0 [39,0; 45,0]	59,0 [43,0; 67,8]	0,0229*
Длительность госпитализации, ч, Ме [25%; 75%]	136,0 [112; 184]	256,0 [112; 304]	0,0419*
Гостипальная летальность, n (%)	1 (1,0)	2 (2,0)	0,5667

Примечание: ОПП – острое повреждение почек; ОКС – острый коронарный синдром; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ПИТ – палата интенсивной терапии

$p = 0,0165$). Сокращение времени восстановления самостоятельного дыхания у пациентов основной группы происходило на фоне снижения интраоперационного расхода наркотических анальгетиков при использовании ГЭА.

В связи с тем что ГЭА сопровождается симпатической блокадой, можно было ожидать повышения потребности в адреномиметиках у больных основной группы. В ранний послеоперационный период у больных контрольной группы наблюдалась менее продолжительная адренергическая терапия, но это снижение статистически незначимо ($p = 0,5715$).

Выяснено, что применение сочетанной анестезии (с ГЭА) у пациентов с ВО достоверно снижало риск развития острого повреждения почек ($p = 0,0180$), респираторных осложнений ($p = 0,0177$), предсердных и желудочковых аритмий ($p = 0,0029$).

У больных основной группы зафиксирован один случай развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, а в контрольной группе это осложнение диагностировано у 8 пациентов. При использовании ГЭА снизилась (но недостоверно) частота развития и других осложнений у пациентов основной группы: ОКС (1,0% против 3,0%; $p = 0,3173$), СПОН (1,0% против 3,0%; $p = 0,3173$), местные инфекционные осложнения (1,0% против 6,1%; $p = 0,0561$). В итоге неосложненный послеоперационный период зафиксирован у 89,8% больных основной группы и у 52,5% пациентов контрольной группы ($p = 0,00001$). Несмотря на значительную гепаринизацию паци-

ентов данной категории и инвазивность методики, клинически значимых осложнений (развитие эпидуральной гематомы, эпидурита, менингита и др.) после ГЭА не зафиксировано.

Применение сочетанной анестезии позволило снизить среднее время послеоперационной госпитализации более чем на 2 сут (164,1 ч у пациентов основной группы против 215,8 ч – в контрольной группе; $p = 0,0419$). Статистически значимо снизилось и время лечения в палатах интенсивной терапии (с 65,6 ч (в контрольной группе) до 44,2 ч (в основной группе); $p = 0,0229$).

Госпитальная летальность в основной и в контрольной группах составила 1,0% (1/98) и 2,0% (2/99) соответственно. Причиной летального исхода был СПОН в 100% наблюдений.

Обсуждение

Высокотравматичные оперативные вмешательства, к которым относится и off-pump АКШ, сопряжены с высоким риском развития периоперационных осложнений и летальности [3, 6, 9, 12]. По мнению многих исследователей, ВО является независимым предиктором осложненного течения послеоперационного периода off-pump КШ [7, 11, 17]. В данном исследовании убедительно доказано, что использование сочетанной анестезии (с ГЭА) статистически значимо сокращает риск развития неблагоприятных последствий ($p = 0,00001$).

В ряде публикаций показано, что периоперационное использование ГЭА способствует модуляции хирургического стресс-ответа и более ранней экстубации, улучшает послеоперационные вентиляционно-перфузионные показатели и качество анальгезии, что приводит к снижению частоты развития наиболее частых осложнений [1, 11, 12, 19, 22]. В исследовании F. Bach et al. отмечено, что использование сочетанной анестезии при КШ способствовало снижению в плазме крови уровня адреналина, кортизола, ФНО- α и прокальцитонина [8].

В метаанализе 15 исследований результатов КШ с объемом выборки в 1 178 пациентов, представленным S. S. Liu et al. [16], доказано, что периоперационное использование ГЭА способствовало снижению частоты развития аритмий и респираторных осложнений. Этот эффект отмечен и в работе 2019 г. J. Guay et al. [15]. В нашем исследовании мы получили аналогичные результаты: при использовании ГЭА частота развития аритмий и респираторных осложнений снизилась с 17,2 до 4,1% (0,0029) и с 8,1 до 1,0% (0,0177) соответственно. Снижение частоты респираторных осложнений наблюдалось при сокращении длительности продленной ИВЛ (с $5,3 \pm 0,8$ до $3,6 \pm 0,9$ ч; $p = 0,0274$) и улучшения дренажной функции легких на фоне более эффективной реализации больным кашлевого рефлекса (из-за улучшения качества анальгезии [2, 10]).

Ранее в исследованиях показано, что использование ГЭА при АКШ способствует уменьшению послеоперационной гиперкоагуляции и улучшению перфузии миокарда, что в свою очередь снижает риск развития ОКС [9, 20]. В данной работе продемонстрировано снижение этого показателя с 3 до 1% случаев, но из-за небольшого объема выборки это различие было статистически незначимо ($p = 0,3173$).

Довольно частой проблемой периоперационного периода высокотравматичных оперативных вмешательств является острое повреждение почек [3]. Нами получены данные, которые доказывают, что применение сочетанной анестезии при off-pump КШ у пациентов с ВО на фоне, вероятно, модуляции хирургического стресс-ответа статистически значимо

снижает риск развития этого осложнения (с 10,1 до 2,0%, $p = 0,0180$).

В итоге на фоне использования ГЭА у больных улучшились не только качество, но и длительность реабилитационного периода, что отмечали и другие авторы в своих работах [25]. Статистически значимо сократились и время послеоперационной госпитализации ($p = 0,0419$), и длительность нахождения больных в ПИТ ($p = 0,0229$).

Главным аргументом против использования ГЭА при КШ по-прежнему является риск развития эпидуральной гематомы с последующими значительными неврологическими последствиями. Но, на наш взгляд, этот страх несколько избыточен. За 5-летний период проведения этого исследования не было ни одного случая развития клинически значимого осложнения (в том числе и эпидуральной гематомы), связанного с проведением ГЭА. Но, несмотря на это, решение о применении ГЭА при КШ должно быть обосновано важными клиническими преимуществами у конкретного пациента. Обоснованность ее применения при off-pump КШ у больных с ВО доказана в представленном исследовании.

Из-за небольшого объема выборки в ряде случаев при использовании разных видов анестезиологического пособия у пациентов не выявлено статистически значимого различия в частоте развития наиболее частых осложнений off-pump КШ. И поэтому для включения в широкую клиническую практику предложенного метода, на наш взгляд, требуется подтверждение полученных результатов большими рандомизированными исследованиями.

Вывод

Использование ГЭА в структуре общей анестезии при off-pump КШ у пациентов с ВО позволяет снизить риск развития наиболее частых ранних послеоперационных осложнений, длительность госпитализации и продолжительность лечения в палате интенсивной терапии. Применение ГЭА при off-pump КШ у пациентов с ВО безопасно и клинически оправдано.

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. Букарев А. Е., Субботин В. В., Ильин С. А. и др. Анестезиологические аспекты протокола ускоренной реабилитации в хирургии брюшного отдела аорты // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 5–13.
2. Груздев В. Е., Горобец Е. С. Периоперационная эпидуральная анальгезия при операциях на легких у больных с низкими функциональными резервами дыхания // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 43–46.
3. Соколов Д. В., Полушин Ю. С. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 46–54.

REFERENCES

1. Bukarev A.E., Subbotin V.V., Ilyin S.A., Sizov V.A., Kamnev S.A. Anaesthesiologic aspects of enhanced recovery protocol in abdominal aortic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no 3, pp. 5-13. (In Russ).
2. Gruzdev V.E., Gorobets E.S. Perioperative epidural analgesia in lung surgery in low functional respiratory reserve patients. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2015, vol. 60, no 6, pp. 43-46. (In Russ).
3. Sokolov D.V., Polushin Yu.S. Acute renal injury in the peri-operative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no 1, pp. 46-54. (In Russ).

4. Экстрем А. В., Попов А. С., Казанцев Д. А. Управление водными секторами организма при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН) // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–10. – С. 2108–2112.
5. Abuanzeh R., Al Shawabkeh Z., Al-Edwan H. Is redo coronary artery bypass graft in patients over 70 years old safe? // J. Royal Med. Services. – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 49–54.
6. Alwaqf N., Khader Y., Ibrahim K. Coronary artery bypass: predictors of 30-day operative mortality in Jordanians // Asian Cardiovasc. Thoracic Ann. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 245–251.
7. Ao H., Wang X., Xu F. et al. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary artery graft bypass // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e95223.
8. Bach F., Grundmann U., Bauer M. et al. Modulation of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass by doxepamine and epidural anesthesia // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2002. – Vol. 46. – P. 1227–1235.
9. Beattie W. S., Badner N. H., Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis // Anesth. Analg. – 2001. – Vol. 93. – P. 853–858.
10. Bignami E., Castella A., Pota V. et al. Perioperative pain management in cardiac surgery: a systematic review // Minerva Anesthesiol. – 2018. – Vol. 84. – P. 488–503.
11. Caputo M., Alwair H., Rogers C. A. et al. Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: A prospective, randomized, controlled trial // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 114. – P. 380–390.
12. Ekatothramis G. Regional anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome // Curr. Top. Med. Chem. – 2001. – Vol. 1. – P. 183–192.
13. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 517–592.
14. Ghali A., Al-Banna A., Balbaa Ye. et al. Coronary bypass surgery in patients aged 70 years and over: Mortality, morbidity, & length of stay. Dar al-fouad experience // Egypt. Heart J. – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 6.
15. Guay J., Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – T. 3: CD006715.
16. Liu S. S., Block B. M., Wu C. L. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 101. – P. 153–161.
17. Ma W. Q., Sun X. J., Wang Y. et al. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis // Obes. Rev. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 1236–1247.
18. Moller C. H., Perko M. J., Lund J. T. et al. Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: The best bypass surgery trial // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 907–913.
19. Moraca R. J., Sheldon D. G., Thirlby R. C. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice // Ann. Surg. – 2003. – Vol. 238. – P. 663–673.
20. Nygård E., Kofoed K. F., Freiberg J. et al. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2165–2170.
21. Rong H., Changsheng M., Shaoping N. Effect of metabolic syndrome on prognosis of revascularization in patients with coronary artery disease // Heart. – 2010. – Vol. 96, № 3. – P. A116–A117.
22. Royse C., Royse A., Soeding P. et al. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 93–100.
23. Shroyer A. L., Grover F. L., Hattler B. et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1827–1837.
24. Wang Y., Wen M., Zhou J. et al. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with noninsulin treated type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2017. – Vol. 34, № 1. – P. e2951.
25. Zawar B. P., Mehta Ya., Juneja R. et al. Nonanalgesic benefits of combined thoracic epidural analgesia with general anesthesia in high risk elderly off pump coronary artery bypass patients // Ann. Cardiac Anaesthesia. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 385–391.
4. Ekstrem A. V., Popov A. S., Kazantsev D. A. Body fluid compartments management in multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2015, vol. 1-10, pp. 2108-2112. (In Russ).
5. Abuanzeh R., Al Shawabkeh Z., Al-Edwan H. Is redo coronary artery bypass graft in patients over 70 years old safe? *Journal of the Royal Medical Services*, 2016, vol. 23, no 3, pp. 49-54.
6. Alwaqf N., Khader Y., Ibrahim K. Coronary artery bypass: predictors of 30-day operative mortality in Jordanians. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 2012, vol. 20, no 3, pp. 245-251.
7. Ao H., Wang X., Xu F. et al. The impact of body mass index on short – and long-term outcomes in patients undergoing coronary artery graft bypass. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no 4, pp. e95223.
8. Bach F., Grundmann U., Bauer M. et al. Modulation of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass by doxepamine and epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand*, 2002, vol. 46, pp. 1227-1235.
9. Beattie W.S., Badner N.H., Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. *Anesth. Analg.*, 2001, vol. 93, pp. 853-858.
10. Bignami E., Castella A., Pota V. et al. Perioperative pain management in cardiac surgery: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.*, 2018, vol. 84, pp. 488-503.
11. Caputo M., Alwair H., Rogers C.A., Pike K., Cohen A., Monk C., et al. Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, pp. 380-390.
12. Ekatothramis G. Regional anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2001, vol. 1, pp. 183-192.
13. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014, vol. 46, no 4, pp. 517-592.
14. Ghali A., Al-Banna A., Balbaa Ye. et al. Coronary bypass surgery in patients aged 70 years and over: Mortality, morbidity, & length of stay. Dar al-fouad experience. *The Egyptian Heart Journal*, 2014, vol. 66, no 1, pp. 6.
15. Guay J., Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019, vol. 3, CD006715.
16. Liu S.S., Block B.M., Wu C.L. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *Anesthesiology*, 2004, vol. 101, pp. 153-161.
17. Ma W.Q., Sun X.J., Wang Y. et al. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. *Obes. Rev.*, 2018, vol. 19, no 9, pp. 1236-1247.
18. Moller C.H., Perko M.J., Lund J.T. et al. Three year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: The best bypass surgery trial. *Heart*, 2011, vol. 97, pp. 907-913.
19. Moraca R.J., Sheldon D.G., Thirlby R.C. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann. Surg.*, 2003, vol. 238, pp. 663-673.
20. Nygård E., Kofoed K.F., Freiberg J., Holm S., Aldershvile J., Eliassen K. et al. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation*, 2005, vol. 111, pp. 2165-2170.
21. Rong H., Changsheng M., Shaoping N. Effect of metabolic syndrome on prognosis of revascularization in patients with coronary artery disease. *Heart*, 2010, vol. 96, no 3, pp. A116-A117.
22. Royse C., Royse A., Soeding P. et al. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, vol. 75, pp. 93-100.
23. Shroyer A.L., Grover F.L., Hattler B. et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 361, pp. 1827-1837.
24. Wang Y., Wen M., Zhou J. et al. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with noninsulin treated type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2017, vol. 34, no 1, pp. e2951.
25. Zawar B.P., Mehta Ya. et al. Nonanalgesic benefits of combined thoracic epidural analgesia with general anesthesia in high risk elderly off pump coronary artery bypass patients. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 2015, vol. 18, no 3, pp. 385-391.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
Тел.: +7 (8442) 38–50–05.

Туровец Михаил Иванович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,
трансфузиологии и скорой медицинской помощи
Института НМФО.
Тел.: +7 (8442) 58–30–50.
E-mail: turovets_aro@mail.ru

Шлахтер Сергей Миронович

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии
с трансфузиологией Института НМФО.
E-mail: airvma@yandex.ru

Стрельцова Анастасия Михайловна

аспирант кафедры внутренних болезней.
E-mail: nastyc03@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq.,
Volgograd, 400131,
Phone: +7 (8442) 38–50–05.

Mikhail I. Turovets

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Department of Anesthesiology,
Intensive Care, Transfusiology,
and Emergency Medicine.
Phone: +7 (8442) 58–30–50.
Email: turovets_aro@mail.ru

Sergey M. Shlakhter

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department
of Anesthesiology, Intensive Care, Transfusiology,
and Emergency Medicine.
Email: airvma@yandex.ru

Anastasia M. Streltsova

Post-Graduate Student of Internal Diseases Department.
Email: nastyc03@mail.ru



Изменение энергетических затрат при снижении давления поддержки как предиктор успешного прохождения теста спонтанного дыхания

Я. В. САВЧЕНКО¹, А. С. ГОРЯЧЕВ¹, И. А. САВИН¹, К. Ю. КРЫЛОВ^{1,2}, А. А. ПОЛУПАН¹, Т. М. БИРГ¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка динамики изменения энергетических затрат (ЭЗ) при снижении давления поддержки (PS) как предиктора готовности пациента к переводу на самостоятельное дыхание.

Материал и методы. В исследование включено 33 пациента, которые не менее 7 сут находились на искусственной вентиляции легких. Уровень PS снижался с 20 до 4 см вод. ст. с шагом 4 см вод. ст. На каждом уровне измерены ЭЗ пациентов с помощью методики непрямой калориметрии. В конце исследования проводили тест спонтанного дыхания (ТСД).

Результаты. У 22 (67%) пациентов наблюдался как минимум один эпизод статистически значимого повышения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS (группа 1). У остальных 11 (33%) пациентов при снижении уровня PS ЭЗ либо достоверно не изменялись, либо наблюдалось их снижение (группа 2). ТСД был успешно пройден у 14 из 22 пациентов из группы 1 и у всех 11 пациентов из группы 2. Отсутствие эпизодов повышения ЭЗ при снижении PS явилось предиктором успешного прохождения ТСД (чувствительность – 44%, специфичность – 100%).

Вывод. Отсутствие эпизодов статистически значимого повышения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS является высокоспецифичным предиктором прохождения ТСД.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, непрямая калориметрия, отлучение от искусственной вентиляции легких, потребление кислорода, работа дыхания, респираторный комфорт, энергетические затраты

Для цитирования: Савченко Я. В., Горячев А. С., Савин И. А., Крылов К. Ю., Полупан А. А., Бирг Т. М. Изменение энергетических затрат при снижении давления поддержки как предиктор успешного прохождения теста спонтанного дыхания // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 24-31. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-24-31

Changes in energy expenditures while reducing pressure support as a predictor of successful spontaneous breathing trial

YA. V. SAVCHENKO¹, A. S. GORYACHEV¹, I. A. SAVIN¹, K. YU. KRYLOV^{1,2}, A. A. POLUPAN¹, T. M. BIRG¹

¹N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess changes in energy expenditures (EE) when reducing pressure support (PS) as a predictor of the patient's readiness for transfer to spontaneous breathing.

Subjects and methods. The study included 33 patients who had been on mechanical ventilation for at least 7 days. PS reduced from 20 to 4 cmH₂O at the interval of 4 cmH₂O. At each level, the patient's EE were measured with indirect calorimetry. At the end of the study, spontaneous breathing trial (SBT) was performed.

Results. In 22 (67%) patients, at least one episode of a statistically significant increase in EE was observed upon transition to a lower level of PS (Group 1). In remaining 11 (33%) patients, with decreased level of PS, EE decreased or did not significantly change (Group 2). SBT was successful in 14 out of 22 patients from Group 1 and all 11 patients from Group 2. The absence of episodes of increased EE during decreased PS was a predictor of successful SBT (sensitivity – 44%, specificity – 100%).

Conclusion. The absence of episodes of a statistically significant increase in EE during the transition to a lower level of PS is a highly specific predictor of successful SBT.

Key words: mechanical ventilation, indirect calorimetry, weaning from mechanical ventilation, oxygen consumption, respiratory work, respiratory comfort, energy expenditure

For citations: Savchenko Ya. V., Goryachev A. S., Savin I. A., Krylov K. Yu., Polupan A. A., Birg T. M. Changes in energy expenditures while reducing pressure support as a predictor of successful spontaneous breathing trial. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 24-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-24-31

Для корреспонденции:

Савченко Ян Вячеславович
E-mail: yanssavchenko@gmail.com

Correspondence:

Yan V. Savchenko
Email: yanssavchenko@gmail.com

В настоящее время предложено много параметров, которые могут быть использованы для оценки готовности пациента, находящегося на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), к переводу на самостоятельное дыхание [4]. Наибольшее распространение получили: индекс частого поверхностного

дыхания, максимальное инспираторное давление, давление окклюзии (Р 0,1) и др. [2, 4, 21]. Роль метаболических показателей (энергетических затрат (ЭЗ) и потребления кислорода) как предикторов успешного отлучения от ИВЛ в настоящее время не определена [19]. Немногочисленные исследо-

вания, проведенные в этой области, указывают на потенциальную диагностическую ценность этих параметров [19]. Наша гипотеза состоит в том, что оценка динамики изменения ЭЗ при постепенном снижении давления поддержки (PS) в спонтанном режиме ИВЛ у нейрохирургических пациентов может быть использована для оценки готовности к самостоятельному дыханию.

Материал и методы

Исследование носило проспективный характер. Критерии включения в исследование: выполненная нейрохирургическая операция, ИВЛ в течение 7 сут и более, ИВЛ через трахеостомическую трубку, ИВЛ в спонтанном режиме, ИВЛ с поддержкой давлением (pressure support ventilation, PSV) более 24 ч, решение лечащего врача о готовности пациента к прохождению теста спонтанного дыхания (ТСД). Критерии исключения из исследования: наличие признаков дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 93\%$ при FiO_2 более 30%, требуемое ПДКВ > 8 см вод. ст.), температура тела выше $38^\circ C$ в течение последних суток, вазопрессорная и/или кардиотоническая поддержка, психомоторное возбуждение (RASS +2 и больше) и/или необходимость постоянной седации, избыточная трахеобронхиальная секреция (необходимо более двух санаций трахеи в час), отрицательная динамика неврологического статуса (снижение уровня сознания, появление новых очаговых неврологических симптомов в течение последних 3 сут), утечка из контура аппарата ИВЛ $> 5\%$.

В исследование включено 33 пациента, средний возраст составил 54 ± 12 лет. Основной диагноз пациентов: опухоли головного мозга – 25 (76%) пациентов, аневризмы сосудов головного мозга – 6 (18%) пациентов, черепно-мозговая травма – 2 (6%) пациента.

Протокол исследования. Измерение ЭЗ проводили с помощью системы анализа газообмена и метаболизма ССМ Express (MedGraphics, США). Датчик потока с портом для забора газов перед началом исследования устанавливали в дыхательный контур между Y-образным коннектором и трахеостомической трубкой.

ИВЛ во время исследования проводили в режиме PSV. Исследование начинали с уровня PS 20 см вод. ст. Уровень PS последовательно снижали с 20 до 4 см вод. ст. с шагом 4 см вод. ст. На каждом уровне PS (20, 16, 12, 8 и 4 см вод. ст.) пациент находился в течение 25 мин. Если уровень PS был избыточен для пациента, то происходило переключение на более низкий уровень PS. Критерии избыточности уровня PS: дыхательный объем более 15 мл/кг, периоды апноэ более 15 с, кашель в ответ на вдох аппарата ИВЛ. При недостаточном уровне PS вентиляцию в режиме PSV прекращали. Критерии недостаточного уровня PS: частота дыхания более 35 в мин, SpO_2 менее 93%, частота сердечных сокращений выше 120 в

мин, или выше 30% от исходной, повышение $EtCO_2$ более чем на 10 мм рт. ст. от исходного уровня, выраженное двигательное беспокойство (по шкале RASS +2 и больше), участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания.

После вентиляции при PS 4 см вод. ст. пациентам проводили ТСД. Параметры вентиляции при выполнении ТСД: PS 4 см вод. ст., ПДКВ 5 см вод. ст., FiO_2 30%. Продолжительность ТСД – 120 мин. Критерии прекращения ТСД соответствовали критериям недостаточности уровня PS. Если в течение 120 мин не развился ни один из вышеперечисленных признаков, то ТСД считался пройденным успешно. ТСД не проводили у пациентов, у которых вентиляция в режиме PSV была прекращена по причине недостаточности уровня PS. ТСД у таких пациентов автоматически признан пройденным неуспешно.

Обработка данных. Данные с аппарата ИВЛ и с системы анализа газообмена и метаболизма обработаны и синхронизированы во времени. ЭЗ рассчитаны за каждую минуту вентиляции, для дальнейшего анализа в каждом варианте режима PSV использован промежуток с 5-й по 25-ю мин вентиляции. Из полученных данных удалены временные промежутки, связанные с такими факторами, как кашель, санация трахеи и др.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0. Анализ значимости изменения ЭЗ при снижении уровня PS для каждого отдельного пациента выполнен с помощью однофакторного дисперсионного анализа (тест ANOVA). Входными данными для теста являлись ЭЗ за каждую минуту вентиляции (зависимая переменная) и уровень PS (независимая переменная). При выявлении значимых отличий далее проводили апостериорные тесты множественных сравнений для определения уровней PS, между которыми имеются достоверные отличия. Для тестов множественных сравнений использовали либо критерий Тьюки при равенстве дисперсий, либо критерий Геймса – Хоуэлла при неравенстве дисперсий (гомогенность дисперсий оценивалась с помощью теста Левена). Сравнение производили только между смежными уровнями PS: 20 и 16 см вод. ст., 16 и 12 см вод. ст., 12 и 8 см вод. ст., 8 и 4 см вод. ст.

В результате дисперсионного анализа все пациенты разделены на две группы. Группа 1 – пациенты, у которых наблюдался как минимум один эпизод статистически значимого повышения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS. Группа 2 – пациенты, у которых не отмечалось ни одного эпизода статистически значимого повышения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS. Сравнение успешности прохождения ТСД между группами выполняли с помощью точного теста Фишера. Сравнение продолжительности ИВЛ и максимального прироста ЭЗ проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Нулевая гипотеза во всех тестах была отклонена на уровне значимости 0,05. Данные представлены в

виде медианы (25-й квартиль; 75-й квартиль) или среднего ($\pm$ стандартное отклонение) в зависимости от типа распределения данных.

Результаты

Продолжительность ИВЛ до включения в исследование составила 14 (8; 21) дней (от 7-го до 31-го дня). Причинами длительной ИВЛ были: низкий уровень бодрствования – 24 (75%) пациента, необходимость протекции дыхательных путей вследствие бульбарных и псевдобульбарных нарушений – 8 (25%) пациентов.

У 6 пациентов вентиляция выполнена при всех пяти уровнях PS. У остальных 27 пациентов ИВЛ при одном или нескольких уровнях PS не проведена в связи с выявлением критериев избыточности и/или недостаточности PS (1).

Группу 1 составили 22 (67%) пациента, у которых наблюдали как минимум один эпизод статистически значимого повышения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS. Примеры динамики ЭЗ у 4 пациентов из группы 1 представлены на рис. 1. У 3 из 22 пациентов группы 1 отмечалось первоначальное снижение ЭЗ, после чего ЭЗ повышались (пациент № 2 на рис. 1). У остальных 19 пациентов снижения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS не наблюдалось: ЭЗ либо повышались, либо достоверно не изменялись (пациенты № 1, 2 и 4 на рис. 1).

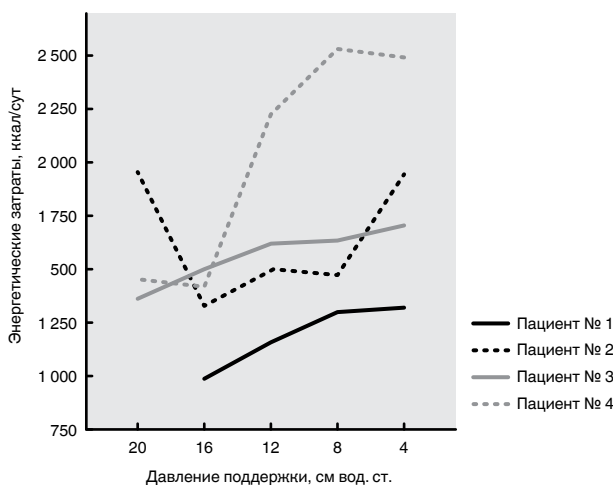


Рис. 1. Примеры динамики ЭЗ у пациентов из группы 1 (пояснения в тексте)

Fig. 1. Examples of changes of EE in patients from Group 1 (explained in the text)

У 11 (33%) пациентов при переходе на более низкий уровень PS повышения ЭЗ не наблюдалось, эти пациенты составили группу 2. У данных пациентов при снижении уровня PS или не было значимых изменений ЭЗ (у 6 пациентов), или наблюдалось снижение ЭЗ (у 5 пациентов). Примеры пациентов из группы 2 представлены на рис. 2.

Продолжительность ИВЛ после выполнения исследования составила 5 (2; 8) сут. Однако данные

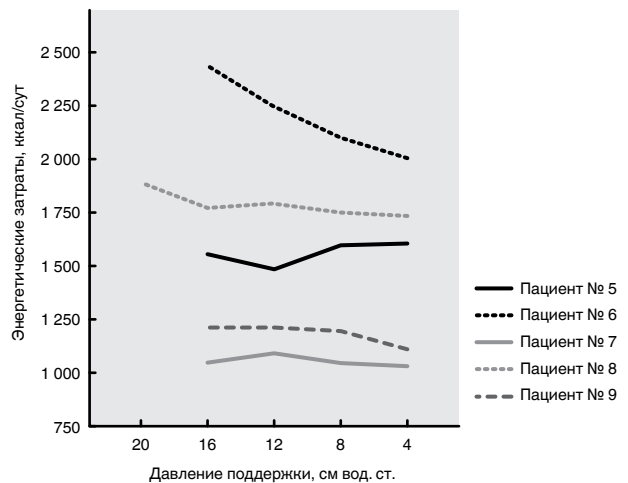


Рис. 2. Примеры динамики ЭЗ у пациентов из группы 2. У пациентов № 6 и № 8 наблюдалось достоверное снижение ЭЗ, у пациентов № 5, № 7 и № 9 ЭЗ статистически значимо не изменялись

Fig. 2. Examples of changes of EE in patients from Group 2.

In patients 6 and 8, a significant decrease in EE was observed, in patients 5, 7, and 9, EE did not statistically significantly change

характеризовались большой вариабельностью, разброс составил от 0 до 30 сут. Продолжительность ИВЛ у пациентов группы 1 составила 5 (2; 11) сут. В группе 2 продолжительность ИВЛ была 4 (1; 5) сут (p 3). Хотя сроки прекращения ИВЛ были короче в группе 2, статистически значимых отличий между группами не было (U-критерий Манна – Уитни, $p = 0,178$) (рис. 3).

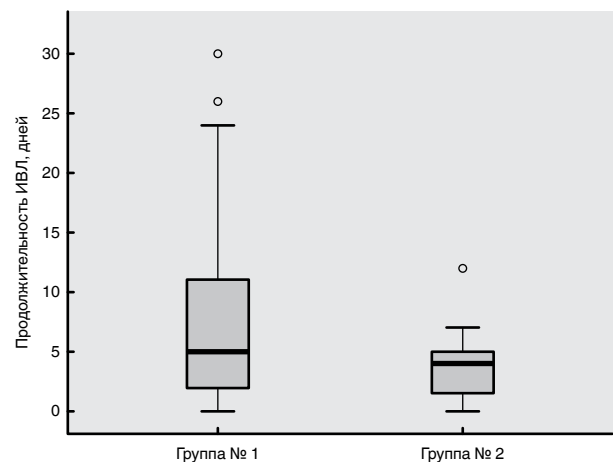


Рис. 3. Продолжительность ИВЛ после выполнения исследования у пациентов групп 1 и 2

Fig. 3. Duration of mechanical ventilation after the study in patients from Groups 1 and 2

ТСД был выполнен у 30 пациентов, у 3 пациентов тест не выполняли по причине прекращения исследования из-за появления признаков недостаточного уровня PS (у этих пациентов ТСД считали автоматически пройденным неуспешно). ТСД был успешно пройден 25 пациентами (76% от общего числа). В группе 1 ТСД был пройден 14 из 22 пациентов

(64%). В группе 2 тест прошли все 11 пациентов (табл. 1). Между двумя группами выявлены статистически значимые отличия в отношении успеш-

ности прохождения ТСД (точный тест Фишера, $p = 0,031$). Таким образом, отсутствие значимого повышения ЭЗ при снижении PS в режиме PSV

Таблица 1. Количество пациентов в зависимости от успешности прохождения ТСД

Table 1. Number of patients depending on successful SBT

Группы	ТСД пройден (число пациентов)	ТСД не пройден (число пациентов)	Всего (число пациентов)
Группа 1	14	8	22
Группа 2	11	0	11
Всего	25	8	33

явилось предиктором успешного прохождения ТСД (чувствительность – 44%, специфичность – 100%). У пациентов группы 1 был определен максимальный прирост ЭЗ: разница между минимальным и наибольшими ЭЗ, которые наблюдались при снижении PS ниже уровня, при котором наблюдались минимальные ЭЗ. У пациентов, успешно прошедших ТСД, максимальный прирост ЭЗ составил 236 (172; 337) ккал/сут. У пациентов, которые прошли ТСД неуспешно, максимальный прирост ЭЗ был 385 (199; 464) ккал/сут (рис. 4). Относительно минимальных ЭЗ – максимальный прирост ЭЗ у пациентов, успешно и неуспешно прошедших ТСД, составил 16 (12; 29) % и 22 (15; 31) % соответственно (рис. 5). Хотя ЭЗ были выше у пациентов, которые неуспешно прошли ТСД, статистически значимых отличий между группами не выявлено при сравнении абсолютного и относительного приростов ЭЗ (U-критерий Манна – Уитни, $p = 0,165$ и $p = 0,570$ соответственно). Между продолжительностью ИВЛ после исследования и максимальным приростом ЭЗ корреляции не выявлено ($p = 0,934$ для абсолютного прироста ЭЗ, $p = 0,805$ для относительного прироста ЭЗ).

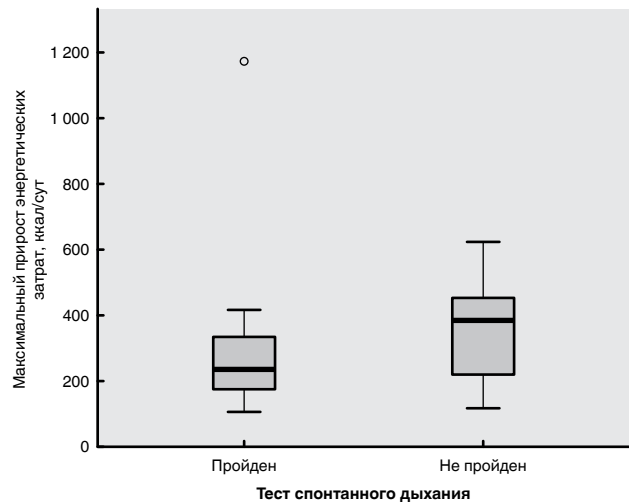


Рис. 4. Максимальный прирост энергетических затрат у пациентов из группы 1 в зависимости от успешности прохождения теста спонтанного дыхания

Fig. 4. The maximum increase in energy expenditures in patients from Group 1, depending on the success of spontaneous breathing trial

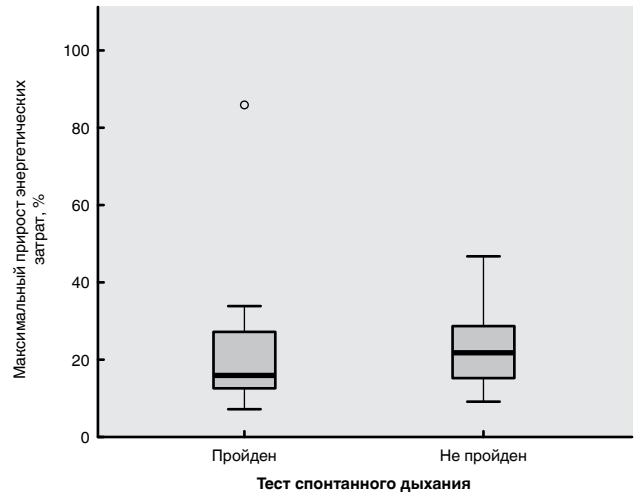


Рис. 5. Максимальный прирост энергетических затрат у пациентов из группы 1 относительно оптимального уровня в зависимости от успешности прохождения теста спонтанного дыхания

Fig. 5. The maximum increase in energy expenditures in patients from Group 1, in respect of the optimum level depending on the success of spontaneous breathing trial

Обсуждение

Изменения метаболических показателей в период отлучения от ИВЛ анализировались в ряде исследований (табл. 2). Целью этих работ был поиск предиктора успешного перевода на самостоятельное дыхание. Наибольшее распространение получило измерение ЭЗ и потребления кислорода, эти показатели являются схожими по сути (при расчете ЭЗ методом непрямой калориметрии, основной вклад вносит именно потребление кислорода) и отражают интенсивность метаболических процессов в организме [20]. Представленные в табл. 2 исследования имеют различный дизайн. В большинстве исследований выполнено сравнение показателей метаболизма между принудительной (или перемежающейся принудительной) ИВЛ и спонтанной ИВЛ в режиме CPAP [1, 9, 12–15, 17, 18]. Только в работах С. Normann и G. Bellani проводилось сравнение различных уровней PS в режиме PSV [3, 8]. В большинстве работ в качестве конечных точек исследования использовались или продолжительность

Таблица 2. Исследования, в которых проведен анализ изменений метаболических показателей в период отлучения от ИВЛ**Table 2. Studies of metabolic parameters during weaning from mechanical ventilation**

Автор, год	Число пациентов	Продолжительность ИВЛ	Режимы и/или параметры ИВЛ	Сравниваемые показатели	Оцениваемый исход	Результаты
Kemper, 1987 [9]	35	Более 18 ч	IMV, CPAP	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (IMV)	Успешная экстубация трахеи после исследования	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (IMV) в группе успешного вининга ($10 \pm 8\%$) достоверно не отличалась от $\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (IMV) в группе неуспешного вининга ($8 \pm 10\%$)
McDonald, 1980 [12]	30	Более 24 ч	CMV, CPAP	ΔVo_2 , $\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CPAP)	Продолжительность ИВЛ после исследования	Выявлена значимая корреляция между ΔVo_2 и продолжительностью вининга
Shikora, 1990 [18]	19	Более 14 дней	CMV, CPAP	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV)	Экстубация в течение 14 дней после исследования	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV) у экстубированных пациентов ($2 \pm 3\%$) была значительно ниже, чем у тех у кого в течение 14 дней продолжалась ИВЛ ($34 \pm 6\%$). $\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV) менее 15% – предиктор успешного вининга
Annat, 1990 [1]	8	От 2 до 37 дней	CMV, CPAP	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CPAP)	Продолжительность ИВЛ после исследования до экстубации	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CPAP) = $17 \pm 2\%$, взаимосвязи с продолжительностью ИВЛ нет
Oh, 1991 [15]	20	От 1 до 4 дней	CMV, CPAP	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CPAP)	Успешный ТСД (60 мин в CPAP)	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CPAP) у пациентов, успешно прошедших ТСД ($12 \pm 1\%$), была достоверно ниже, чем у пациентов, не прошедших ТСД ($26 \pm 6\%$)
Hormann, 1992 [8]	14	От 4 до 18 дней	PSV с PS 5, 10 и 20 см вод. ст.	Vo_2	Перевод в CPAP в течение 24 ч и последующая экстубация	Пациенты с благоприятным исходом характеризовались значительным ростом Vo_2 при повышении PS с 10 до 20 см вод. ст. в отличие от пациентов, которым потребовался более инвазивный режим ИВЛ
Shikora, 1994 [17]	28	Более 14 дней	IMV, CPAP	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV)	Экстубация в течение 14 дней после исследования	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV) у экстубированных пациентов ($1 \pm 9\%$) была значительно ниже, чем у тех, у кого в течение 14 дней продолжалась ИВЛ ($22 \pm 19\%$). $\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV) менее 15% – предиктор успешного вининга
Mitsuoka, 2001 [13]	30	Более 3 дней	CMV, SIMV	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV)	Отсутствие ДН режиме SIMV в течение 30 мин	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV) менее 15% предиктор переносимости пациентом данных параметров SIMV
Miwa, 2004 [14]	20	Более 7 дней	CMV, SIMV	$\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV), $\Delta\text{ЭЗ}$	Отсутствие ДН в режиме SIMV в течение 30 мин	$\Delta\text{ЭЗ}$ достоверно ниже у пациентов, не имевших ДН. $\Delta\text{Vo}_2/\text{Vo}_2$ (CMV) менее 30% предиктор переносимости пациентом данных параметров SIMV
Bellani, 2010 [3]	28	30 ± 35 дней	PSV с PS 20, 16, 12, 8, 4 см вод. ст., CPAP	Vo_2	Успешный ТСД (60 мин в CPAP)	У пациентов, которые успешно прошли ТСД, наблюдалось более значительное нарастание Vo_2

Примечание: CMV – принудительная вентиляция легких, CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях, IMV – перемежающаяся принудительная вентиляция легких, PSV – вентиляция с поддержкой давлением, PS – давление поддержки, SIMV – перемежающаяся принудительная вентиляция легких, Vo_2 – потребление кислорода, ΔVo_2 – разница потребления кислорода между двумя режимами ИВЛ, ДН – дыхательная недостаточность, ТСД – тест спонтанного дыхания, $\Delta\text{ЭЗ}$ – изменение энергетических затрат

отлучения от ИВЛ, или успешность прохождения ТСД. Авторы описывают различные паттерны изменения показателей метаболизма при изменении снижения респираторной поддержки. В большинстве исследований рост потребления кислорода

или ЭЗ при снижении респираторной поддержки был ассоциирован с неуспешным отлучением от ИВЛ [12–15, 17, 18]. Однако в исследованиях М. Kemper et al. и G. Annat et al. не выявлено связи между изменениями метаболических показателей

и продолжительностью ИВЛ [1, 9]. Кроме того, в исследовании G. Bellani et al. получен противоположный результат: у пациентов, которые успешно прошли ТСД, наблюдался более выраженный рост потребления кислорода при снижении PS в режиме PSV [3].

В ряде работ выявлены нетипичные особенности изменения метаболических показателей у некоторых пациентов: при снижении респираторной поддержки отмечалось снижение ЭЗ или потребления кислорода. В исследованиях S. A. Shikora у ряда пациентов потребление кислорода в режиме СРАР было ниже, чем в СМV, причем данные пациенты входили в группу успешного отлучения от ИВЛ [17, 18]. В исследовании С. Ногманн единственной найденной особенностью пациентов, которые были быстро отлучены от ИВЛ, служило снижение потребления кислорода при уменьшении PS с 20 до 10 см вод. ст. [8]. В работе G. Bellani у ряда пациентов при снижении PS с 20 до 0 см вод. ст. отмечалось первоначальное уменьшение потребления кислорода с последующим повышением [3].

Вышеприведенные данные указывают на большую индивидуальную вариабельность изменений метаболических показателей. Это связано с тем, что влияние режима и параметров ИВЛ на ЭЗ организма неоднозначно. С одной стороны, достаточный уровень поддержки аппаратом ИВЛ приводит к снижению работы дыхания. В нормальных условиях работа дыхания составляет не более 5% общих ЭЗ организма, однако при нарушении механических свойств дыхательной системы работа дыхания может значительно увеличиваться и составлять большую часть ЭЗ организма [3, 16]. С другой – проведение ИВЛ может оказывать влияние на респираторный комфорт, который можно определить как отсутствие затруднений при дыхании [10]. Важно, чтобы при проведении ИВЛ параметры вентиляции (дыхательный объем, инспираторный поток, скорость нарастания потока и др.) соответствовали потребностям пациента. Респираторный дискомфорт возникает, когда параметры ИВЛ превышают или не достигают того уровня, к которому адаптирован пациент [5, 10, 11]. Возникающее несоответствие «ожиданий» пациента и настроек вентилятора может приводить к эмоциональным переживаниям, двигательному росту ЭЗ организма [6, 7]. В отличие от работы дыхания, при снижении уровня PS возможны разнонаправленные изменения уровня респираторного комфорта. Респираторный комфорт может снижаться как при снижении респираторной поддержки, когда инспираторный поток и/или дыхательный объем меньше потребностей пациента, так и при ее повышении, если вышеуказанные параметры превышают потребности пациента [5, 10].

Таким образом, при снижении уровня респираторной поддержки возможно как повышение, так и снижение ЭЗ организма. Повышение ЭЗ может происходить за счет увеличения работы дыхания и/или снижения респираторного комфорта. Снижение

ЭЗ возникает тогда, когда более высокий уровень поддержки аппаратом ИВЛ вызывает значимый респираторный дискомфорт, который приводит к повышению ЭЗ организма [3, 8, 17, 18].

Основным отличием данного исследования от представленных работ в табл. 3 была оценка индивидуальных паттернов изменения ЭЗ при снижении уровня респираторной поддержки. В нашем исследовании предиктором успешного прохождения ТСД служило отсутствие эпизодов значимого повышения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS.

Таблица 3. Комбинации уровней давлений поддержки и количество пациентов, которым проводилась вентиляция в каждой комбинации

Table 3. Combinations of pressure support levels and the number of patients who had ventilation in each combination

Комбинация уровней давления поддержки, см вод. ст.	Количество пациентов (% от общего числа)
20, 16, 12, 8, 4	6 (18%)
16, 12, 8, 4	15 (45%)
12, 8, 4	9 (27%)
16, 12, 8	2 (6%)
12, 8	1 (3%)

Несмотря на то что отсутствие нарастания ЭЗ было достоверным предиктором успешного прохождения ТСД, оценка величины максимального прироста ЭЗ при снижении PS не выявила прогностической ценности этого показателя как в отношении прохождения ТСД, так и в отношении продолжительности ИВЛ. Это отличает результаты представленного исследования от работ N. J. McDonald, S. A. Shikora, K. Miwa, M. Mitsuoka, где именно количественная оценка нарастания метаболических показателей была предиктором успешного прохождения ТСД и/или меньшей продолжительности ИВЛ [12–14, 17, 18]. В исследовании Т. Е. Oh хотя и выявлены отличия в нарастании потребления кислорода между пациентами, успешно и неуспешно прошедшими ТСД, из-за большой вариабельности этого показателя авторы не рекомендовали его использование как предиктора благоприятного исхода [15]. Большая вариабельность нарастания ЭЗ наблюдалась и в нашем исследовании.

Наиболее схожим по протоколу с нашим исследованием было исследование G. Bellani, где пациенты также подвергались вентиляции при постепенно снижающемся уровне PS [3]. Однако главный результат G. Bellani et al.: более выраженное нарастание метаболических показателей при снижении PS у пациентов, которые успешно прошли ТСД, не был подтвержден в нашей работе.

Также стоит отметить, что данное исследование выполнено на относительно однородной группе нейрохирургических пациентов. Пациенты нейрохирургического профиля практически не представлены в работах, описанных в табл. 3. Всем пациен-

там, включенным в наше исследование, выполнена трахеостомия, что является важной особенностью, так как это позволило устранить факторы, которые могут влиять на ЭЗ организма. Во многих проведенных ранее работах для устранения реакции на интубационную трубку и для синхронизации с аппаратом ИВЛ в принудительном режиме применялась седация, что неизбежно могло оказывать влияние на измеряемые метаболические показатели [8, 9, 17].

Выполненное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, для определения значимости изменений ЭЗ при снижении PS использовали однофакторный дисперсионный анализ (тест ANOVA). Входные данные для данного теста (ЭЗ конкретного пациента за каждую минуту вентиляции) составляли один временной ряд, поэтому не являлись полностью независимыми, это могло оказать некоторое влияние на итоговые результаты. Во-вторых, дизайн исследования не позволил оценить вклад каждого компонента (работы дыхания

или респираторного комфорта) в изменение ЭЗ при снижении PS, что является важной, но гораздо более трудной задачей. В-третьих, исследование выполнено на сравнительно небольшой группе пациентов. В-четвертых, отлучение от ИВЛ проводили не по единому протоколу, а лечащие врачи в зависимости от клинической ситуации (это обстоятельство могло оказать влияние на отсутствие статистически значимых отличий в отношении продолжительности ИВЛ).

Заключение

В результате анализа индивидуальных паттернов изменения ЭЗ при снижении респираторной поддержки в режиме PSV выявлено, что отсутствие эпизодов статистически значимого повышения ЭЗ при переходе на более низкий уровень PS является высокоспецифичным предиктором прохождения ТСД.

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. Annat G., Viale J. P. Measuring the breathing workload in mechanically ventilated patients // *Intens. Care Med.* - 1990. - Vol. 16, № 7. - P. 418-421.
2. Baptistella A. R., Sarmento F. J., da Silva K. R. et al. Predictive factors of weaning from mechanical ventilation and extubation outcome: A systematic review // *J. Crit. Care.* - 2018. - Vol. 48. - P. 56-62.
3. Bellani G., Foti G., Spagnoli E. et al. Increase of oxygen consumption during a progressive decrease of ventilatory support is lower in patients failing the trial in comparison with those who succeed // *Anesthesiology.* - 2010. - Vol. 113, № 2. - P. 378-385.
4. Boles J.-M., Bion J., Connors A. et al. Weaning from mechanical ventilation // *Eur. Respir. J.* - 2007. - Vol. 29, № 5. - P. 1033-1056.
5. Chonan T., Mulholland M. B., Altose M. D. et al. Effects of changes in level and pattern of breathing on the sensation of dyspnea // *J. Appl. Physiol.* - 1990. - Vol. 69, № 4. - P. 1290-1295.
6. Connelly B., Gunzerath L., Knebel A. A pilot study exploring mood state and dyspnea in mechanically ventilated patients // *Heart Lung.* - 2000. - Vol. 29, № 3. - P. 173-179.
7. Hess D. R. Mechanical ventilation // *Respiratory Care: Principles and Practice* Hess D. R. - Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2016.
8. Hormann C., Baum M., Luz G. et al. Tidal volume, breathing frequency, and oxygen consumption at different pressure support levels in the early stage of weaning in patients without chronic obstructive pulmonary disease // *Intens. Care Med.* - 1992. - Vol. 18, № 4. - P. 226-230.
9. Kemper M., Weissman C., Askanazi J. et al. Metabolic and respiratory changes during weaning from mechanical ventilation // *Chest.* - 1987. - Vol. 92, № 6. - P. 979-983.
10. Manning H. L., Molinary E. J., Leiter J. C. Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1995. - Vol. 151, № 3. - P. 751-757.
11. Manning H. L., Shea S. A., Schwartzstein R. M. et al. Reduced tidal volume increases 'air hunger' at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics // *Respir. Physiol.* - 1992. - Vol. 90, № 1. - P. 19-30.
12. McDonald N. J., Lavelle P., Gallacher W. N. et al. Use of the oxygen cost of breathing as an index of weaning ability from mechanical ventilation // *Intens. Care Med.* - 1988. - Vol. 14, № 1. - P. 50-54.
13. Mitsuoka M., Kinnering K. H., Johnson F. W. et al. Utility of measurements of oxygen cost of breathing in predicting success or failure in trials of reduced mechanical ventilatory support // *Respir. Care.* - 2001. - Vol. 46, № 9. - P. 902-910.

REFERENCES

1. Annat G., Viale J.P. Measuring the breathing workload in mechanically ventilated patients. *Intens. Care Med.*, 1990, vol. 16, no. 7, pp. 418-421.
2. Baptistella A.R., Sarmento F.J., da Silva K.R. et al. Predictive factors of weaning from mechanical ventilation and extubation outcome: A systematic review. *J. Crit. Care.* 2018, vol. 48, pp. 56-62.
3. Bellani G., Foti G., Spagnoli E. et al. Increase of oxygen consumption during a progressive decrease of ventilatory support is lower in patients failing the trial in comparison with those who succeed. *Anesthesiology*, 2010, vol. 113, no. 2, pp. 378-385.
4. Boles J.-M., Bion J., Connors A. et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 29, no. 5, pp. 1033-1056.
5. Chonan T., Mulholland M.B., Altose M.D. et al. Effects of changes in level and pattern of breathing on the sensation of dyspnea. *J. Appl. Physiol.*, 1990, vol. 69, no. 4, pp. 1290-1295.
6. Connelly B., Gunzerath L., Knebel A. A pilot study exploring mood state and dyspnea in mechanically ventilated patients. *Heart Lung*, 2000, vol. 29, no. 3, pp. 173-179.
7. Hess D.R. Mechanical ventilation. *Respiratory Care: Principles and Practice* Hess D.R. Burlington, Jones & Bartlett Learning, 2016.
8. Hormann C., Baum M., Luz G. et al. Tidal volume, breathing frequency, and oxygen consumption at different pressure support levels in the early stage of weaning in patients without chronic obstructive pulmonary disease. *Intens. Care Med.*, 1992, vol. 18, no. 4, pp. 226-230.
9. Kemper M., Weissman C., Askanazi J. et al. Metabolic and respiratory changes during weaning from mechanical ventilation. *Chest*, 1987, vol. 92, no. 6, pp. 979-983.
10. Manning H.L., Molinary E.J., Leiter J.C. Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, vol. 151, no. 3, pp. 751-757.
11. Manning H.L., Shea S.A., Schwartzstein R.M. et al. Reduced tidal volume increases 'air hunger' at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics. *Respir. Physiol.*, 1992, vol. 90, no. 1, pp. 19-30.
12. McDonald N.J., Lavelle P., Gallacher W.N. et al. Use of the oxygen cost of breathing as an index of weaning ability from mechanical ventilation. *Intens. Care Med.*, 1988, vol. 14, no. 1, pp. 50-54.
13. Mitsuoka M., Kinnering K.H., Johnson F.W. et al. Utility of measurements of oxygen cost of breathing in predicting success or failure in trials of reduced mechanical ventilatory support. *Respir. Care*, 2001, vol. 46, no. 9, pp. 902-910.

14. Miwa K., Mitsuoka M., Takamori S. et al. Continuous monitoring of oxygen consumption in patients undergoing weaning from mechanical ventilation // *Respiration*. – 2003. – Vol. 70, № 6. – P. 623–630.
15. Oh T.E., Bhatt S., Lin E.S. et al. Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation // *Intens. Care Med.* – 1991. – Vol. 17, № 4. – P. 199–203.
16. Roussos C., Campbell E. J. M. Respiratory muscle energetics // *Comprehensive Physiology*. – John Wiley & Sons, Inc., 2011.
17. Shikora S. A., Benotti P. N., Johannigman J. A. The oxygen cost of breathing may predict weaning from mechanical ventilation better than the respiratory rate to tidal volume ratio // *Arch. Surg.* – 1994. – Vol. 129, № 3. – P. 269–274.
18. Shikora S. A., Bistrian B. R., Borlase B. C. et al. Work of breathing: reliable predictor of weaning and extubation // *Crit. Care Med.* – 1990. – Vol. 18, № 2. – P. 157–162.
19. Walsh T. S., Monaco F. Gas Exchange Measurement in the ICU. – New York, NY. – Springer New York, 2005. – P. 632–643.
20. Weir J. B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism // *J. Physiol.* – 1949. – Vol. 109, № 1–2. – P. 1–9.
21. Yang K. L., Tobin M. J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324, № 21. – P. 1445–1450.
14. Miwa K., Mitsuoka M., Takamori S. et al. Continuous monitoring of oxygen consumption in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Respiration*, 2003, vol. 70, no. 6, pp. 623–630.
15. Oh T.E., Bhatt S., Lin E.S. et al. Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation. *Intens. Care Med.*, 1991, vol. 17, no. 4, pp. 199–203.
16. Roussos C., Campbell E.J.M. Respiratory muscle energetics. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc., 2011.
17. Shikora S.A., Benotti P.N., Johannigman J.A. The oxygen cost of breathing may predict weaning from mechanical ventilation better than the respiratory rate to tidal volume ratio. *Arch. Surg.*, 1994, vol. 129, no. 3, pp. 269–274.
18. Shikora S.A., Bistrian B.R., Borlase B.C. et al. Work of breathing: reliable predictor of weaning and extubation. *Crit. Care Med.*, 1990, vol. 18, no. 2, pp. 157–162.
19. Walsh T.S., Monaco F. Gas Exchange Measurement in the ICU. New York, NY, Springer New York, 2005, pp. 632–643.
20. Weir J.B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.*, 1949, vol. 109, no. 1–2, pp. 1–9.
21. Yang K.L., Tobin M.J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 324, no. 21, pp. 1445–1450.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16.

Савченко Ян Вячеславович

врач – анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: yanssavchenko@gmail.com

Горячев Александр Станиславович

врач – анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: agoryachev@nsi.ru

Савин Иван Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реанимации.

E-mail: savin@nsi.ru

Крылов Кирилл Юрьевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

E-mail: kkrylov@nsi.ru

Полупан Александр Александрович

кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: apolupan@nsi.ru

Бирг Татьяна Михайловна

врач – анестезиолог-реаниматолог.

E-mail: tbirg@nsi.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047.

Yan V. Savchenko

Anesthesiologist and Emergency Physician.

Email: yanssavchenko@gmail.com

Aleksandr S. Goryachev

Anesthesiologist and Emergency Physician.

Email: agoryachev@nsi.ru

Ivan A. Savin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Intensive Care Department.

Email: savin@nsi.ru

Kirill Yu. Krylov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.

Email: kkrylov@nsi.ru

Aleksandr A. Polupan

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency Physician.

Email: apolupan@nsi.ru

Tatyana M. Birg

Anesthesiologist and Emergency Physician.

Email: tbirg@nsi.ru



Оценка влияния хронической алкогольной интоксикации на некоторые показатели вегетативной нервной системы и когнитивных функций

Р. Н. АКАЛАЕВ^{1,2}, В. Х. ШАРИПОВА^{1,2}, А. А. СТОПНИЦКИЙ¹, Х. Ш. ХОЖИЕВ¹

¹Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить показатели вегетативной нервной системы (ВНС) и когнитивных функций у больных с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести.

Материал и методы. В исследование включено 312 пациентов с острыми отравлениями алкоголем на фоне его хронического употребления. Изучали клинические и анамнестические данные, длительность запоя, результаты анализа этанола в крови. Биохимические исследования крови – АЛТ, АСТ, ЛДГ, уровень свободного аммиака, лактата, средних молекул. Исследуемых разделили на три группы: I группа – 78 пациентов с тяжелой алкогольной интоксикацией; II группа – 166 пациентов со средней степенью алкогольной интоксикации; III группа – 68 пациентов с легкой алкогольной интоксикацией. Анализ состояния ВНС проведен по следующим показателям: частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, вегетативный индекс Кердо, результаты кардиоинтервалографии по Р. М. Баевскому (1986). Оценка тяжести нарушений интеллекта проводили с использованием шкалы MMSE в баллах по 10 позициям, шкалы FAB в баллах по 6 позициям, а также теста Рейтана в секундах на 1-е сут.

Результаты. У больных I группы уровень алкоголя был в 1,5 и 1,35 раза ниже, чем у пациентов в группах II и III. У всех пострадавших с тяжелой степенью отравления отмечались признаки токсического гепатита, что проявлялось значительным повышением уровня ферментов печени АЛТ, АСТ, ЛДГ и билирубина, превышающих предельные нормальные показатели в 5,4, 5,4, 1,8 и 1,7 раза соответственно. Концентрация аммиака в крови у пациентов с тяжелой интоксикацией превышала норму в 5,6 раза, у больных со средней тяжестью интоксикации – в 3 раза и даже у поступивших с легкой степенью – в 1,5 раза. Уровень молочной кислоты у больных группы I был в 3,2 раза выше нормы, у больных групп II и III в 2,0 и 1,4 раза соответственно. У пациентов с тяжелой степенью отравления отмечалось повышение уровня средних молекул свыше 0,6 ед. опт. пл., что отражало наличие тяжелой эндогенной интоксикации. Изучение показателей ВНС у пациентов трех групп выявило развитие гиперсимпатикотонии, обусловленной повышением тонуса симпатического отдела ВНС пропорционально тяжести интоксикации. Когнитивные функции при поступлении были угнетены пропорционально тяжести состояния больных. Уровень интеллекта по шкале MMSE: у пациентов III и II групп при поступлении отмечались легкие и средние когнитивные нарушения ($25,8 \pm 2,1$ и $23,31 \pm 1,80$ балла); в I группе у пациентов показатели по всем позициям были в 1,5 раза ниже, чем во II и III группах. Интеллект по шкале FAB: у больных с тяжелой интоксикацией отмечено нарушение концептуализации и динамического праксиса. Результаты теста Рейтана были наилучшими у пациентов III группы. В дальнейшем у 63 (80,7%) больных с тяжелой степенью алкогольной интоксикации отмечалось развитие алкогольного делирия.

Заключение. У больных с алкогольной интоксикацией отмечаются снижение когнитивных функций и нарушение интеллекта пропорционально тяжести интоксикации и уровню лактата, свободного аммиака. Для острых отравлений алкоголем на фоне запоя характерно выраженное повышение тонуса симпатического отдела ВНС. Показатели кардиоинтервалографии могут быть использованы для оценки тяжести алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: острые отравления, алкоголь, алкогольный гепатит, алкогольный абстинентный синдром, гипоксия, когнитивные функции, вегетативные функции

Для цитирования: Акалаев Р. Н., Шарипова В. Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. Оценка влияния хронической алкогольной интоксикации на некоторые показатели вегетативной нервной системы и когнитивных функций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 32-38. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38

Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions

R. N. AKALAEV^{1,2}, V. KH. SHARIPOVA^{1,2}, A. A. STOPNITSKIY¹, KH. SH. KHOZHIEV¹

¹Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan Republic

²Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan Republic

ABSTRACT

The objective of the study: to study certain parameters of the autonomic nervous system (ANS) and cognitive functions in patients with acute alcohol intoxication of different severity degrees.

Subjects and methods. 312 patients with acute alcohol intoxication and chronic alcohol abuse were enrolled in the study. Manifestations, medical history, the duration of drinking bout, ethanol blood level were assessed. Blood panel included ALT, AST, LDH, and blood levels of free ammonia, lactate, and medium molecules. The subjects were divided into three groups: Group I - 78 patients with severe alcohol intoxication, Group II - 166 patients with moderate alcohol intoxication, and Group III - 68 patients with mild alcohol intoxication. The state of ANS was assessed according to the following indicators: heart rate, systolic and diastolic blood pressure, Kerdo vegetative index, and results of cardiointervalography by R.M. Baevsky (1986). The severity of intellectual impairment was assessed using the MMSE scale for 10 positions, the FAB scale for 6 positions, as well as the Reitan test in seconds on the 1st day.

Results. In patients of Group I, the alcohol level was 1.5 and 1.35 times lower versus patients in Groups II and III. All patients with severe intoxication had symptoms of toxic hepatitis, which was manifested by a significant increase in ALT, AST, LDH and bilirubin, exceeding the normal limits by 5.4, 5.4, 1.8, and 1.7 times, respectively. Ammonia blood levels in patients with severe intoxication exceeded the norm by 5.6 times, in patients with moderate severity of intoxication – by 3 times, and even in patients with a mild degree – by 1.5 times. The lactic acid level in patients of Group I was 3.2 times above the norm, in patients of Groups II and III – 2.0 and 1.4 times, respectively. In patients with severe intoxication, there was an increase in blood levels of medium molecules over 0.6 units of optical density which reflected severe endogenous intoxication. Assessment of ANS

parameters in patients of three groups revealed development of hypersympathicotonia due to the increased tone of the sympathetic department of ANS in proportion to intoxication severity. Cognitive functions at admission were inhibited in proportion to the severity of the patient's condition. Intelligence level as per MMSE scale: at admission, patients of Groups III and II demonstrated mild and moderate cognitive impairment (25.8 ± 2.1 and 23.31 ± 1.80 points); in Group I, indicators for all items were 1.5 times lower versus Groups II and III. Intelligence as per the FAB scale: in patients with severe intoxication, deviations in conceptualization and dynamic praxis were noted. The Reitan test results were best in patients from Group III. Subsequently, 63 (80.7%) patients with severe alcohol intoxication developed alcoholic delirium.

Conclusion. Patients with alcohol intoxication demonstrated a decrease in cognitive functions and impaired intelligence proportional to the severity of intoxication and levels of lactate and free ammonia. Increased tone of the sympathetic division of the ANS is typical of acute alcohol intoxication during drinking bout. Cardiointervalography parameters can be used to assess the severity of alcohol intoxication.

Key words: acute intoxication, alcohol, alcoholic hepatitis, alcohol withdrawal syndrome, hypoxia, cognitive functions, autonomic functions

For citations: Akalaev R. N., Sharipova V. Kh., Stopnitskiy A. A., Khozhiev Kh. Sh. Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 32-38. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38

Для корреспонденции:
Шарипова Висолат Хамзаевна
E-mail: visolat_78@mail.ru

Correspondence:
Visolat Kh. Sharipova
Email: visolat_78@mail.ru

В клинической токсикологии под острой алкогольной интоксикацией понимают отравление продуктами этилового спирта, сопровождающееся развитием коматозного состояния [1–3]. В известных учебных пособиях и руководствах выделяют алкогольное отравление легкой (при уровне этанола от 0,5 до 1,5 г/л), средней степени (при уровне этанола от 1,5 до 2,5 г/л) и собственно острую алкогольную интоксикацию, проявляющуюся токсической энцефалопатией в виде алкогольной комы I, II и III степеней [3]. Данная классификация достаточно удобная для практического применения, но только в случае поступления больных, **однократно** злоупотребивших продуктами этилового спирта.

В Узбекистане, так же как и в других странах СНГ, больные с острыми отравлениями алкоголем поступают в отделения токсикологии. При этом у большинства госпитализированных пациентов с этой патологией ухудшение состояния связано не с однократным употреблением алкоголя, а с предшествующим длительным хроническим злоупотреблением спиртными напитками. Данная ситуация создает определенные трудности как в плане диагностики тяжести отравления, так и тактики интенсивной терапии, потому что традиционная ориентация врачей на уровень сознания и концентрацию алкоголя в крови теряет свое значение [1, 2].

Во время запоя, помимо непосредственного воздействия очередной дозы этилового спирта на организм, начинает действовать механизм опосредованного токсического действия этанола, которое определяется каскадом метаболических расстройств, возникающих при его окислении, а также токсическими эффектами ацетальдегида и продуктов его метаболизма [1, 2, 6, 12, 15]. Острая алкогольная интоксикация на фоне длительного употребления алкоголя практически неизбежно сопровождается развитием постинтоксикационного алкогольного синдрома [6, 12, 15].

Одним из наиболее опасных осложнений этаноловой интоксикации является токсико-гипоксическая энцефалопатия (ТГЭ), возникающая в результате развития как специфических, так и неспецифиче-

ских механизмов поражения головного мозга [1, 2, 4, 5, 11, 15, 16]. Основные проявления и тяжесть ТГЭ определяются прежде всего неспецифическим воздействием этанола на мембраны клеток центральной нервной системы (ЦНС). Из опосредованных механизмов токсического воздействия в последнее время выделяют два. Первый – развитие тканевой гипоксии и метаболического ацидоза вследствие накопления продуктов метаболизма этилового спирта [1, 2, 15, 16]. Второй – нарушение детоксицирующей функции печени на фоне длительного злоупотребления алкогольными напитками и резкого повышения уровня свободного аммиака [1, 2, 4, 7, 8, 13, 16]. Проведенные в научно-клиническом отделе токсикологии РНЦЭМП исследования показали огромное значение данного метаболита в диагностике тяжести алкогольной интоксикации на фоне хронического злоупотребления продуктами этанола [1]. Нами выявлена четкая корреляция между уровнем концентрации свободного аммиака в крови и степенью нарушения когнитивных функций, а также вегетативной нервной системы (ВНС) организма [1]. Поэтому для адекватной лечебно-диагностической тактики ведения пациентов, поступающих в результате употребления алкоголя на фоне запоя, предложено выделить в отдельную нозологическую группу «Острое отравление алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации». Степени отравления больных такой категории также делятся на легкую, среднюю и тяжелую, при этом в основу базовой рандомизации ложатся следующие критерии: длительность запоя, уровень сознания, содержание этанола, свободного аммиака, лактата, ферментов печени (АлТ, АсТ, ЛДГ) в крови, концентрация средних молекул [1, 13].

Также отмечено, что у пациентов во время запоя почти в 100% случаев наблюдают признаки нарушения сердечной деятельности, в первую очередь в виде повышения тонуса ВНС. Практически у всех больных в этот период возникают эпизоды синусовой тахикардии. Также у 25–30% больных выявляется фибрилляция предсердий, а у 10–15% – явления депрессии сократительной функции ле-

вого желудочка сердца, вплоть до развития острой сердечной недостаточности [12]. Механизм алкогольного повреждения сердца связан с повышенной выработкой во время запоя катехоламинов и их токсическим действием на миокард. Возбуждение ВНС у больных с алкогольной интоксикацией всегда коррелирует с возбуждением ЦНС и сопровождается такими клиническими симптомами, как рвота, страх смерти, потливость, тремор конечностей, агрессивное поведение больных, поэтому показатели ВНС могут служить и предикторами осложнений со стороны ЦНС [5, 12, 15].

Среди большого числа методов исследования ВНС внимание привлекает математический анализ сердечного ритма – кардиоинтервалография (КИГ). В этом случае синусовый узел выступает в качестве чуткого индикатора всех изменений в контурах управления. Данная методика была разработана и предложена академиком Р. М. Баевским и др., в основу которой положено изменение вариабельности кардиоинтервалов. Используемые математико-статистические показатели сердечного ритма позволяют судить о состоянии симпатического и парасимпатического отделов ВНС. В связи с этим КИГ рассматривается как универсальный метод функционального исследования [1, 4, 5].

За последние годы опубликованы результаты большого количества исследований, связанных с применением КИГ при острых отравлениях психофармакологическими средствами, угарным газом, прижигающими ядами, что и побудило изучить роль данного метода в диагностике тяжести алкогольной интоксикации [1, 2].

Цель исследования: изучить показатели ВНС и когнитивных функций у больных с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести.

Материал и методы

В исследование включено 312 пациентов с острыми отравлениями алкоголем в возрасте от 28 до 55 лет, поступивших в 2015–2018 гг. в отделение токсикологии и токсикологической реанимации РНЦЭМП на фоне хронического употребления алкоголя.

Всем пациентам проведено комплексное обследование на 1-е, 2-е, 3-и сут. Изучали клинические и анамнестические данные, длительность запоя, результаты анализа этанола в крови, биохимическое исследование крови – АЛТ, АСТ, ЛДГ, уровень свободного аммиака, лактата, средних молекул (СМ).

В качестве базовых критериев распределения пациентов по степени тяжести использовали классификацию, предложенную Р. Н. Акалаевым и др. (2019 г.) [1]. В соответствии с ней исследуемых разделили на 3 группы. В I группу включено 78 больных с тяжелой алкогольной интоксикацией (длительность злоупотребления свыше 10 сут, уровень сознания по шкале Глазго 12–13 баллов, рвота свыше 10 раз в сутки, среднее артериальное

давление (САД) более 160 мм рт. ст. или менее 80, частота сердечных сокращений (ЧСС) свыше 120 в минуту, частота дыхания более 30 в минуту, уровень лактата свыше 5,0 ммоль/л, алкоголь крови 1,0–3,0 г/л); 166 больных со средней степенью алкогольной интоксикации (длительность злоупотребления 5–10 сут, уровень сознания по шкале Глазго 14–15 баллов, рвота свыше 5–10 раз в сутки, САД 140–160 мм рт. ст., ЧСС свыше 100–120 в минуту, частота дыхания более 24–30 в минуту, уровень лактата свыше 3,0–5,0 ммоль/л, алкоголь крови 1,0–3,0 г/л) вошли во II группу, а 68 больных с легкой алкогольной интоксикацией (длительность злоупотребления менее 5 сут, уровень сознания по шкале Глазго 15 баллов, рвота до 5 раз в сутки, САД 120–140 мм рт. ст., ЧСС свыше менее 100 в минуту, частота дыхания более 18–24 в минуту, уровень лактата менее 3,0 ммоль/л, алкоголь крови 1,0–3,0 г/л) – в III группу.

Из исследования исключены пациенты, имевшие следующие сопутствующие хронические заболевания: вирусные гепатиты и цирроз печени, ишемическую болезнь сердца (включая острый инфаркт миокарда), гипертоническую болезнь, сахарный диабет, хронические пиелонефриты, гломерулонефриты, эндокринные поражения почек, острые нарушения мозгового кровообращения, менингоэнцефалит.

Больные получали стандартную схему интенсивной терапии, включавшую инфузионную терапию, витаминотерапию, седатацию бензодиазепинами и нейролептиками.

С целью анализа ВНС проведены следующие исследования. Изучены функции гемодинамики: ЧСС, САД и диастолическое артериальное давление (ДАД), вегетативный индекс Кердо (ВИ) по формуле $VII = (1 - D/P)$, где D – ДАД, P – частота пульса в минуту. Проведено изучение анализа сердечного ритма методом КИГ по Р. М. Баевскому (1986). При этом изучали Мо (мода), АМо (амплитуда моды), ИН (индекс напряжения) в условных единицах. Оценку тяжести нарушений интеллекта проводили с использованием шкалы MMSE в баллах по 10 позициям, шкалы FAB в баллах по 6 позициям, а также теста Рейтана в секундах на 1-е сут.

Статистическую обработку выполняли при помощи программного обеспечения фирмы Microsoft и электронных таблиц Excel. Числовые данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения количественных признаков данных использовали t-критерий Стьюдента. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели у всех обследованных больных свидетельствовали о серьезных нарушениях системы гомеостаза, наступивших в результате злоупотребления алкоголем. При этом отмечено, что тя-

жесть состояния пациентов практически не зависела от концентрации этанола в крови (табл. 1). Напротив, именно у больных с тяжелой алкогольной интоксикацией уровень алкоголя был в 1,5 и 1,35 раза ниже, чем во II и III группах (табл. 1). Это, по-видимому, связано с угнетением способности печени при длительном запое подвергать метаболизму очередную дозу спиртных напитков, что ведет к постепенному снижению их потребления. Таким образом, полученные данные достоверно подтвердили снижение диагностической ценности определения уровня этанола в крови как показателя тяжести интоксикации при хроническом злоупотреблении алкоголем.

Таблица 1. Содержание этанола в крови у больных с отравлением алкоголем (при поступлении), n = 312 (M ± m)

Table 1. The ethanol blood level in patients with alcohol intoxication (by admission), n = 312 (M ± m)

Показатель (норма)	I группа, n = 78	II группа, n = 166	III группа, n = 68
Уровень этанола в крови (0–0,5 г/л)	1,4 ± 0,3	2,1 ± 0,2*	1,9 ± 0,3*

Примечание: * – p < 0,01 по сравнению с группой больных в тяжелом состоянии

При исследовании биохимических показателей, напротив, отмечены значительные изменения в каждой группе, которые были наиболее ярко выражены в группе пациентов с тяжелой алкогольной интоксикацией (табл. 2).

Наблюдения показали, что у всех пациентов с тяжелой степенью отравления отмечались признаки токсического гепатита, что проявлялось значительным повышением уровня ферментов печени АЛТ, АСТ, ЛДГ и билирубина, превысив предельные нормальные показатели в 5,4, 5,4, 1,8 и 1,7 раза соответственно. У пациентов со средней степенью отравления наблюдали умеренное повышение уровня ферментов АЛТ, АсТ, ЛДГ в 3,5, 3,0 и 1,4 раза соответственно, а уровень билирубина оставался в пределах верхних границ нормы. У больных III группы с непродолжительным запоем отмечали только незначительное повышение уровня АЛТ и АСТ.

Таблица 2. Биохимические показатели у больных с алкогольной интоксикацией (n = 312)

Table 2. Biochemical values in patients with alcohol intoxication (n = 312)

Показатель, единицы измерения, норма	I группа, n = 78	II группа, n = 166	III группа, n = 68
АЛТ, u/l, 0–42	246,2 ± 41,2	184,2 ± 23,4*	97,5 ± 11,3*
АСТ, u/l, 0–37	195,7 ± 32,1	137,5 ± 16,5*	80,4 ± 11,2*
ЛДГ, u/l, 313–618	1 242,6 ± 79,6	889,1 ± 75,2*	642,3 ± 34,8*
Билирубин общий, мкмоль/л, 8,55–20,50	37,0 ± 3,2	24,2 ± 3,7*	20,2 ± 0,8*
Свободный аммиак, мкмоль/л, 18–33	186,2 ± 9,5*	99,4 ± 11,5*	51,7 ± 6,2*
Лактат венозной крови, ммоль/л, 0,9–1,6	5,2 ± 0,5	3,3 ± 0,2*	2,3 ± 0,3*
СМ, ед. опт. пл., 0,068–0,182	0,664 ± 0,078	0,382 ± 0,066*	0,230 ± 0,022*

Примечание: здесь и в табл. 3 и 4 * – p < 0,05 по сравнению с группой больных в тяжелом состоянии

Наиболее интересные результаты получены при исследовании уровня свободного аммиака и лактата крови. При этом концентрация аммиака в крови у пациентов с тяжелой степенью интоксикации превышала норму в 5,6 раза, у больных со средней тяжестью – в 3 раза и даже у поступивших с легкой степенью в 1,5 раза, что свидетельствовало о выраженном угнетении детоксикационной функции печени. Уровень молочной кислоты показал наличие у всех пациентов с алкогольной интоксикацией тканевой гипоксии пропорционально длительности злоупотребления спиртными напитками, что проявилось повышением уровня лактата у больных I группы в 3,2 раза выше нормы, у больных II и III групп в 2,0 и 1,4 раза соответственно.

Что касается СМ, то у пациентов с тяжелой степенью отравления отмечено их повышение свыше 0,6 ед. опт. пл., что отражало наличие тяжелой эндогенной интоксикации (табл. 2).

У больных, поступивших с отравлениями средней степени тяжести, изменения СМ были значительно менее выражены, но, тем не менее, превышали верхние границы нормы в 1,7 раза. У пациентов с легкой степенью отравления отмечено незначительное превышение данного показателя.

Таким образом, из полученных данных следует, что при отравлениях легкой степени тяжести, на фоне короткого запоя, биохимические показатели находились либо в пределах нормальных значений, либо обнаруживали незначительную тенденцию к повышению. У пациентов со средними и тяжелыми отравлениями все показатели в разы превышали верхнюю границу референтных значений.

Изучение показателей ВНС у пациентов трех групп (с тяжелой, средней и легкой степенью алкогольной интоксикации) выявило развитие гиперсимпатикотонии, обусловленной повышением тонуса симпатического отдела ВНС, пропорционально тяжести интоксикации (табл. 3). Это характеризовалось увеличением значений показателей амплитуды моды (АМо), ИН.

При этом у пациентов с тяжелой степенью алкогольной интоксикации такие показатели гемодинамики, как ДАД, САД, ЧСС, индекс Кердо, превышали предельные нормальные значения в 1,3, 1,2, 1,6,

Таблица 3. Показатели вегетативного статуса организма ($M \pm m$) у пациентов с острой алкогольной интоксикацией ($n = 312$)**Table 3.** Parameters of ANS status ($M \pm m$) in patients with acute alcohol intoxication ($n = 312$)

Показатели (норма)	I группа, $n = 78$	II группа, $n = 166$	III группа, $n = 68$
САД (120–130)	$165,5 \pm 21,9$	$132,5 \pm 12,1^*$	$125,5 \pm 11,8^*$
ДАД (70–80)	$102,1 \pm 9,1$	$91,2 \pm 7,9^*$	$84,0 \pm 6,3^*$
ЧСС (65–90)	$128,2 \pm 11,2$	$104,5 \pm 9,9^*$	$96,0 \pm 6,8^*$
Индекс Кердо (0–0,1)	$0,25 \pm 0,07$	$0,18 \pm 0,03^*$	$0,12 \pm 0,04^*$
Мо, с (0,7–0,8)	$0,57 \pm 0,03$	$0,584 \pm 0,020^*$	$0,63 \pm 0,03^*$
АМо, % (25–30)	$41,75 \pm 2,87$	$42,65 \pm 3,20^*$	$36,31 \pm 2,30^*$
ИН (индекс напряжения), ед (30–60)	$64,2 \pm 7,7$	$95,5 \pm 11,2^*$	$167,8 \pm 14,5^*$

2,5 раза, а показатели КИГ – Мо и АМо – были ниже в 1,2 и 1,3 раза соответственно, что свидетельствовало о выраженном напряжении компенсаторных механизмов организма.

Изучение когнитивных функций при поступлении показало их угнетение пропорционально тяжести состояния больных (табл. 4). Согласно проведенному скринингу уровня интеллекта по шкале MMSE, у пациентов III и II групп при поступлении отмечались легкие и средние когнитивные нарушения – $25,8 \pm 2,1$ и $23,31 \pm 1,80$ балла, в динамике когнитивный дефицит был быстро купирован. Что касается пациентов I группы, то показатели шкалы MMSE по всем позициям были в 1,4, 1,5 раза ниже, чем во II и III группах (табл. 4).

При анализе интеллекта по шкале FAB у больных с тяжелой интоксикацией выявлены нарушения концептуализации и динамического праксиса. Суммарный результат теста у пациентов III группы не превышал в среднем $9,6 \pm 2,8$ балла, что в 1,1 раза ниже, чем во II группе, и в 1,2 раза ниже, чем в I группе.

Что касается маркера печеночной энцефалопатии – теста Рейтана, то по данному показателю наилучший результат был выявлен у пациентов III группы, которые выполняли тест в пределах нормы – за $98,6 \pm 6,0$ с. Несколько дольше его выполняли больные II группы – в 1,2 хуже, чем в III группе. Пациенты с тяжелой алкогольной интоксикацией данный тест выполнить не смогли из-за неадекватного состояния.

Таким образом, наблюдалась четкая корреляция между уровнем свободного аммиака, лактата и степенью угнетения когнитивных функций при отрав-

лениях алкоголем на фоне хронической алкогольной интоксикации, что доказывало важную роль этих метаболитов в развитии алкогольной энцефалопатии [1, 5, 9, 10, 14].

В дальнейшем у 63 (80,7%) больных с тяжелой степенью алкогольной интоксикации отмечалось развитие алкогольного делирия в виде появления на 2-е–3-и сут бессонницы, зрительных галлюцинаций, бредовых высказываний, агрессии, потрясающего тремора, в то же время у пациентов со средней степенью данное осложнение отмечалось только у 11 (6,5%), у больных с легкой степенью делирий не развивался. Делирий как наиболее тяжелое проявление алкогольного абстинентного синдрома редко развивается при наличии алкоголя в крови, который, являясь мощнейшим стимулятором выработки гормонов и нейромедиаторов возбуждения, в то же время блокирует их воздействие на организм [1, 15].

Выводы

1. У пациентов с алкогольной интоксикацией отмечается снижение когнитивных функций пропорционально тяжести интоксикации и уровню лактата, свободного аммиака.

2. У пациентов с тяжелой степенью алкогольной интоксикации развиваются выраженные нарушения интеллекта.

3. Для острых отравлений алкоголем на фоне запоя характерно выраженное повышение тонуса симпатического отдела ВНС, т. е. гиперсимпатикотония.

4. Показатели КИГ могут быть использованы для диагностики тяжести алкогольной интоксикации.

Таблица 4. Показатели когнитивных функций по данным изучения шкал MMSE, FAB, а также теста Рейтана при поступлении у пациентов с острыми отравлениями алкоголем различной степени тяжести ($n = 312$)**Table 4.** Parameters of cognitive functions according to the MMSE, FAB scales and the Reitan test for patients with acute alcohol intoxication of different severity degree ($n = 312$)

Показатели (норма)	I группа, $n = 78$	II группа, $n = 166$	III группа, $n = 68$
Шкала MMSE (баллы) (норма 28–30 баллов)	$19,3 \pm 2,2$	$23,31 \pm 1,80$	$25,8 \pm 2,1^*$
Шкала FAB (баллы) (норма 16–18 баллов)	$9,6 \pm 2,8$	$11,4 \pm 2,1$	$14,1 \pm 1,8^*$
Тест Рейтана (норма до 100 с)	Не определялся	$122,7 \pm 11,0$	$98,6 \pm 6,0^*$

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. Акалаев Р. Н., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. Клиническая, лабораторная, инструментальная диагностика и интенсивная терапия острых отравлений алкоголем: Уч. пособие для врачей. – Ташкент, 2019. – С. 6, 14–20, 40–41, 81–84.
2. Акалаев Р. Н., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. Рациональная нейрометаболическая терапия при острых отравлениях алкоголем. Методические рекомендации // Ташкент. – 2017. – С. 19–20.
3. Верткин А. Л. Национальное руководство по скорой помощи. – М: ЭСМО, 2012. – С. 256–257.
4. Глумчер Ф. С., Стрепетова Е. В., Мухоморов А. Е. и др. Профилактика и коррекция гепатоцеребральной недостаточности у пациентов с тяжелыми расстройствами, вызванными злоупотреблением алкоголем // Медицина неотложных состояний. – 2014. – Т. 3, № 58. – С. 114–118.
5. Катаманова Е. В., Рукавишников В. С., Лахман О. Л. и др. Когнитивные нарушения при токсическом поражении мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 11–15.
6. Куташов В. А., Сахаров И. Е. Алкоголизм. Наркология. Клиника. Диагностика. Лечение: Пособие для врачей. – Воронеж, 2016. – С. 55–59, 145–148.
7. Ламанова Н. В., Рудко Е. А., Малинин А. В. Гепатопротекторное действие многокомпонентной системы при алкогольной интоксикации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11 (ч. 1). – С. 161–162.
8. Лелевич В. В., Леднева И. О., Лелевич С. В. Метаболические эффекты хронической алкогольной интоксикации // Журнал Проненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 310–314.
9. Ливанов Г. А., Шикалова И. А., Лодягин А. Н. и др. Особенности фармакологической коррекции алкогольной жировой дистрофии печени у больных с острыми отравлениями этанолом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 5 (129). – С. 46–47.
10. Ливанов Г. А., Шикалова И. А., Лодягин А. Н. и др. Сравнительная оценка влияния ремаксола и адметионина на клиническое течение и динамику показателей углеводного и белкового обмена у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 4. – С. 25–28.
11. Лисицкий Д. С., Войцехович К. О., Мелехова А. С. Основные методы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом // Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 138–149.
12. Неделько Н. Ф. Некоторые аспекты танатогенеза при смерти от острой алкогольной интоксикации // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – Т. 152, № 1. – С. 44.
13. Никифоров И. А., Чернобровкина Т. В. Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы) // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 57–58.
14. Сорокин А. В., Долгарева С. А., Конопля Н. А. и др. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений при хронической алкогольной интоксикации // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 232–235.
15. Тарасова О. И., Мазурчик Н. В., Огурцов П. П. Диагностика состояния хронической алкогольной интоксикации. Биологические маркеры злоупотребления алкоголем // Наркология. Национальное руководство. М., 2016. – С. 856–861.
16. Шилов В. В., Шикалова И. А., Васильев С. А. и др. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем // Клиническая медицина. – Т. 91, № 2. – 2013. – С. 47–48.

REFERENCES

1. Akalaev R.N., Stopnitskiy A.A., Khozhiev Kh.Sh. *Klinicheskaya, laboratornaya, instrumentalnaya diagnostika i intensivnaya terapiya ostrykh otravleniy alkogolem. Uch. posobie dlya vrachei.* [Clinical, laboratory and instrumental diagnostics and intensive care of acute alcohol intoxication: doctor's handbook]. Tashkent, 2019, pp. 6, 14–20, 40–41, 81–84.
2. Akalaev R.N., Stopnitskiy A.A., Khozhiev Kh.Sh. *Ratsionalnaya neyrometabolicheskaya terapiya pri ostrykh otravleniyakh alkogolem. Metodicheskie rekomendatsii.* [Rational neurometabolic therapy in acute alcohol intoxication. Guidelines]. Tashkent, 2017, pp. 19–20.
3. Vertkin A.L. *Natsionalnoe rukovodstvo po skoroy pomoschi.* [National guidelines on emergency care]. Moscow, ESKMO Publ., 2012, pp. 256–257.
4. Glumcher F.S., Strepetova E.V., Mukhomorov A.E. et al. Prevention and management of hepatocerebral insufficiency in patients with severe disorders caused by alcohol abuse. *Meditcina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2014, vol. 3, no. 58, pp. 114–118. (In Russ.)
5. Katamanova E.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L. et al. Cognitive impairment in toxic brain damage. *Journal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S.Korsakova*, 2015, vol. 115, no. 2, pp. 11–15. (In Russ.)
6. Kutashov V.A., Sakharov I.E. *Alkogolizm. Narkologiya. Klinika. Diagnostika. Lechenie: Posobie dlya vrachei.* [Alcoholism. Narcology. Clinical signs. Diagnostics. Treatment: Doctors' manual]. Voronezh, 2016, pp. 55–59, 145–148.
7. Lamanova N.V., Rudko E.A., Malinin A.V. Hepatoprotective effect of the multicomponent system in case of alcohol intoxication. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2016, no. 11, part 1, pp. 161–162. (In Russ.)
8. Lelevich V.V., Ledneva I.O., Lelevich S.V. Metabolic effects of chronic alcohol intoxication. *Journal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 310–314. (In Russ.)
9. Livanov G.A., Shikalova I.A., Lodyagin A.N. et al. Features of the pharmacological management of alcoholic fatty liver in patients with acute ethanol poisoning. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2016, no. 5 (129), pp. 46–47. (In Russ.)
10. Livanov G.A., Shikalova I.A., Lodyagin A.N. et al. Comparative evaluation of the effect of remaxol and ademethionine on the clinical course and changes in carbohydrate and protein metabolism in patients with acute ethanol intoxication and concurrent alcohol-induced liver injury. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2015, vol. 78, no. 4, pp. 25–28. (In Russ.)
11. Lisitskiy D.S., Voytsekhovich K.O., Melekhova A.S. The main methods for assessing the neurotoxic consequences of severe acute ethanol intoxication. *Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal*, 2015, vol. 16, no. 1, pp. 138–149. (In Russ.)
12. Nedelko N.F. Certain aspects of thanatogenesis in death from acute alcohol intoxication. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk)*, 2018, vol. 152, no. 1, pp. 44. (In Russ.)
13. Nikiforov I.A., Chernobrovkina T.V. Alcohol-induced liver injury (literature review). *Profilakticheskaya Meditsina*, 2014, vol. 17, no. 3, pp. 57–58. (In Russ.)
14. Sorokin A.V., Dolgareva S.A., Konoplya N.A. et al. Pharmacological correction of immunometabolic disorders in chronic alcohol intoxication. *Allergologiya i Immunologiya*, 2017, vol. 18, no. 4, pp. 232–235. (In Russ.)
15. Tarasova O.I., Mazurchik N.V., Ogurtsov P.P. *Diagnostika sostoyaniya khronicheskoy alkogolnoy intoksikatsii. Biologicheskie markery zloupotrebleniya alkogolem. Narkologiya. Natsionalnoe rukovodstvo.* [Diagnosis of the state of chronic alcohol intoxication. Biological markers of alcohol abuse. Narcology. National guidelines]. Moscow, 2016, pp. 856–861.
16. Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasil'ev S.A. et al. Management of metabolic disorders in the treatment of alcohol-induced liver injury in patients with acute alcohol intoxication. *Klinicheskaya Meditsina*, vol. 91, no. 2, 2013, pp. 47–48. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,
100115, Узбекистан, г. Ташкент, Кичик халка йули, 2.

Акалаев Рустам Нурмухамедович

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического отдела токсикологии.
Тел.: +998-90-9331451.
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

Шарипова Висолат Хамзаевна

доктор медицинских наук,
руководитель отдела анестезиологии-реаниматологии.
Тел.: +998-90-9821652.
E-mail: visolat_78@mail.ru

Стопницкий Амир Александрович

кандидат медицинских наук, врач-токсиколог,
докторант научно-клинического отдела токсикологии.
Тел.: +998-90-9266015.
E-mail: toxicologamir@mail.ru

Хожиев Хусниддин Шодмонович

врач-токсиколог отделения токсикологии.
Тел.: +998-90-3205189.
E-mail: dr.husniddin78@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican Research Center of Emergency Medicine,
2, Kichik Khalka Juli, Tashkent,
Uzbekistan Republic, 100115.

Rustam N. Akalaev

Doctor of Medical Sciences,
Head of Research and Clinical Toxicology Department.
Phone: +998-90-9331451.
Email: dr.akalaev@mail.ru

Visolat Kh. Sharipova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +998-90-9821652.
Email: visolat_78@mail.ru

Amir A. Stopnitskiy

Candidate of Medical Sciences, Toxicologist, Doctoral Student
of Research and Clinical Toxicology Department.
Phone: +998-90-9266015.
Email: toxicologamir@mail.ru

Khusniddin Sh. Khozhiev

Toxicologist of Toxicology Department
Phone: +998-90-3205189.
Email: dr.husniddin78@mail.ru



Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиофильтрации с системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности

А. А. СОКОЛОВ¹, С. И. РЕЙ^{2,5}, И. В. АЛЕКСАНДРОВА², А. В. ПОПОВ⁴, Л. Л. ГЕНДЕЛЬ³, С. Н. ГУБАНОВА³, Л. В. МАРЧЕНКОВА⁵, М. В. СУДАКОВ³

¹ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва, РФ

³СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, РФ

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, РФ

⁵ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ» Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Летальность пациентов с печеночной недостаточностью остается высокой. Часто спасение жизни пациента возможно только с использованием экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). Системы экстракорпоральной поддержки печени MARS® и Prometheus® продемонстрировали свою эффективность, однако их широкому использованию препятствует очень высокая стоимость. Внедрение в клиническую практику новых, более доступных методов ЭКД является актуальной задачей.

Цель: сравнение клинических и лабораторных эффектов процедур селективной плазмофильтрации (СПФ), плазмодиофильтрации (ПДФ) с использованием фракционаторов плазмы Evaclio™, систем MARS® и Prometheus® (FPSA) при лечении печеночной недостаточности.

Материалы и методы: 52 пациентам с острой (14) и декомпенсацией хронической печеночной недостаточности (38) выполнено по 15 экстракорпоральных процедур: MARS, FPSA, ПДФ, СПФ с использованием фракционаторов Evaclio EC-2C, EC-3C, EC-4C. До, сразу после и на следующее утро исследовались клинические и лабораторные (билирубин и фракции, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин и др.) показатели, тяжесть состояния по шкале MELD. Оценивались и сравнивались их динамика, побочные эффекты и осложнения процедур.

Результаты. Уменьшение концентрации прямого билирубина было сравнимо при FPSA, ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (38–42%), непрямого билирубина – при ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (29–34%). Низкомолекулярные метаболиты (мочевина и креатинин) лучше всего удалялись при FPSA (35–44%) и ПДФ (40–42%). Снижение их концентрации при СПФ было незначительным. Снижение уровня альбумина было наибольшим при FPSA (10,2%) и СПФ на Evaclio EC-4C20 (14,3%). Все исследованные методы ЭКД не оказывали существенного влияния на основные показатели системы свертывания и клеточный состав крови. Побочных реакций и осложнений не отмечено.

Вывод. СПД и ПДФ по клиническим и лабораторным эффектам не уступают системам MARS® и Prometheus® при существенно меньшей стоимости.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, экстракорпоральная поддержка печени, селективная плазмофильтрация, плазмодиофильтрация

Для цитирования: Соколов А. А., Рей С. И., Александрова И. В., Попов А. В., Гендель Л. Л., Губанова С. Н., Марченкова Л. В., Судаков М. В. Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиофильтрации с системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 39-52. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52

Comparison of selective plasma exchange and plasmadialfiltration with MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure

А. А. SOKOLOV¹, S. I. REY^{2,5}, I. V. ALEKSANDROVA², A. V. POPOV⁴, L. L. GENDEL³, S. N. GUBANOVA³, L. V. MARCHENKOVA⁵, M. V. SUDAKOV³

¹I. I. Mechnikov Northern-Western Medical University, St.Petersburg, Russia

²N. V. Sklifosovsky Moscow Research Institute of Emergency, Moscow, Russia

³St.Elisabeth Municipal Hospital, St.Petersburg, Russia

⁴Kurortny District Municipal Hospital no. 40, St.Petersburg, Russia

⁵Research Institute of Health Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The mortality of patients with hepatic failure remains high.

Often the patient's life can be saved only with extracorporeal liver support (ELS). ELS systems – MARS® and Prometheus® have proved their efficacy but their widespread use is constrained by their very high cost.

Introduction in clinical practice of new affordable ELS systems is a topical issue.

The objective: to compare clinical and laboratory effects of selective plasma exchange (SPE), plasmadialfiltration (PDF) with use of the selective membrane plasma separators Evaclio™ and MARS® and Prometheus® (FPSA) systems in the treatment of liver failure.

Subjects and methods: 15 extracorporeal procedures of each type were performed in 52 patients with acute liver failure (14) and acute-on-chronic liver failure (38): MARS, FPSA, PDF, SPE with use of Evaclio EC-2C, and EC-3C, EC-4C. The clinical and laboratory parameters (total, direct and indirect bilirubin, total protein, albumin, creatinine, urea, etc.), severity of the condition according to MELD score were determined before and after the session and the next morning. Changes, side effects and complications of procedures were assessed and compared.

Results. Reduction of concentration of direct bilirubin was comparable with FPSA, PDF and SPE on Evaclio EC-3C20 and EC-4C20 (38-42%), indirect bilirubin – with PDF and SPE on Evaclio EC-3C20 and EC-4C20 (29-34%). Low-molecular metabolites (urea, creatinine) were better removed with FPSA (35-44%) and PDF (40-42%). The reduction of their concentration with SPE was insignificant. The reduction of albumin level was the highest

with FPSA (10.2%) and SPE on Evaclio EC-4C20 (14.3%). All investigated ELS methods did not exert a significant influence on the basic parameters of blood coagulation and quantity of blood cells. No side effects and complications were observed.

Conclusion: Selective plasma exchange and plasmadialfiltration are generally comparable in clinical and laboratory effects in the treatment of liver failure with MARS and Prometheus system provided significantly lower costs.

Key words: liver failure, extracorporeal liver support, selective plasma exchange, plasmadialfiltration

For citations: Sokolov A.A., Rey S.I., Aleksandrova I.V., Popov A.V., Gendel L.L., Gubanov S.N., Marchenkova L.V., Sudakov M.V. Comparison of selective plasma exchange and plasmadialfiltration with MARS and Prometheus systems in the treatment of liver failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 39-52. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52

Для корреспонденции:

Соколов Алексей Альбертович
E-mail: dr.sokolov@list.ru

Correspondence:

Aleksey A. Sokolov
Email: dr.sokolov@list.ru

Печеночная недостаточность является относительно редким патологическим состоянием в практике анестезиолога-реаниматолога. В отделение реанимации и интенсивной терапии могут попасть пациенты или с острой (ALF – acute liver failure) [6], или с декомпенсацией хронической печеночной недостаточности (острая печеночная недостаточность на фоне хронической – ACLF – acute-on-chronic liver failure), как с циррозом печени, так и без [8]. Летальность пациентов данной категории остается высокой, несмотря на достижения современной медицины [8]. В условиях низкой доступности в нашей стране пересадки печени [10] единственным подходом, который часто способен спасти жизнь пациента, является применение экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). Современная ЭКД позволяет кратковременно заместить функции печени до момента их полного или частичного восстановления либо пересадки донорской печени (при доступности и возможности).

Синдром эндогенной интоксикации при печеночной недостаточности очень сложен и многообразен. «Печеночные» токсины различаются по размеру, заряду, связи с белками, особенностям распределения в организме. Поэтому выбор оптимального метода ЭКД затруднен. Для удаления низкомолекулярных токсинов с большим объемом распределения (например, иона аммония) предпочтительнее методы с диффузионным механизмом массопереноса (гемодиализ, гемодиалфильтрация), для удаления веществ средней молекулярной массы – методы с конвекционным механизмом массопереноса (гемофильтрация, гемодиалфильтрация), для удаления белок-связанных токсинов – плазмообмен.

Наиболее эффективными методами ЭКД, активно используемыми в европейских странах при печеночной недостаточности, – методами экстракорпоральной поддержки печени (extracorporeal liver support), воздействующими на все группы «печеночных» токсинов, в настоящее время считаются два комбинированных мембранно-сорбционных метода: система MARS® (Baxter, США) и система Prometheus® (Fresenius Medical Care, Германия).

MARS® – Molecular Adsorbent Recirculating System – молекулярная адсорбирующая рециркуляционная система (в номенклатуре медицинских услуг – альбуминовый диализ с регенерацией аль-

бумина [2]) – полуселективный комбинированный мембранно-сорбционный метод экстракорпоральной гемокоррекции, при котором альбуминсодержащий диализат регенерируется путем перфузии через специальные сорбционные колонки и низкопоточный (low flux) диализатор, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды, низко-, среднемолекулярных, а также гидрофобных альбумин-связанных веществ [4].

Prometheus® или FPSA – Fractionated Plasma Separation and Adsorption – сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (в номенклатуре медицинских услуг – гемодиализ с селективной плазмофильтрацией (СПФ) и адсорбцией [2]) – полуселективный комбинированный мембранно-сорбционный метод экстракорпоральной гемокоррекции, представляющий собой сочетание гемодиализа с использованием высокопоточного (high flux) диализатора и СПФ с регенерацией альбуминсодержащего фильтрата путем перфузии через специальные сорбционные колонки, обеспечивающий эффективное удаление из крови воды, низко-, среднемолекулярных, а также гидрофобных альбумин-связанных веществ [4].

Принципиальное отличие этих методов следующее: в первом случае гидрофобные белок-связанные токсины переходят через полупроницаемую мембрану (и это является лимитирующим фактором) с альбумина плазмы крови на альбумин, циркулирующий в диализном контуре; во втором случае – собственный альбумин пациента проходит через полупроницаемую мембрану, делигандизируется (очищается на специальных сорбентах) и возвращается назад в сосудистое русло.

Системы MARS® и Prometheus® продемонстрировали свою эффективность при кратковременном замещении функции печени при лечении острой и декомпенсации хронической печеночной недостаточности [5, 7, 11, 15, 19]. Однако в нашей стране их широкому использованию препятствует очень высокая стоимость (более 700 тыс. и более 400 тыс. руб. соответственно [3]).

Около 10 лет назад в клиническую практику в РФ начал внедряться новый вид мембранных массообменных устройств – фракционаторы плазмы (еще одно название мембранные сепараторы плазмы) на основе капиллярной мембраны EVAL из сополимера этилена и винилового спирта [20].

Они занимают промежуточное положение между диализными мембранными устройствами и плазмифильтрами, могут использоваться для перфузии плазмы крови при каскадной плазмифльтрации (Evaflux™, Cascadeflo®) и для перфузии цельной крови при СПФ и плазмодиафильтрации (ПДФ) (Evaclio™).

Для больных в критических состояниях наиболее перспективны фракционаторы Evaclio™ (Kawasumi Laboratories Inc., Япония). Они различаются по площади мембраны (1 или 2 м²) и среднему размеру пор (8, 10, 20 и 30 нм). В зависимости от размера пор через мембрану могут проходить и удаляться молекулы разного размера. Маркерной молекулой является молекула альбумина (Mr 66 кДа). Потери альбумина с фильтратом различаются в зависимости от размера пор фракционатора. У фракционаторов с размером пор 8 нм (Evaclio EC-1C) в фильтрат попадает около 20% альбумина, с размером пор 10 нм (Evaclio EC-2C) – около 30% альбумина, с размером пор 20 нм (Evaclio EC-3C) – около 70% альбумина, с размером пор 30 нм (Evaclio EC-4C) – около 80% альбумина. Коэффициент просеивания (прохождения через мембрану) альбумина учитывается при расчете количества белка, необходимого для замещения его потерь во время экстракорпоральной процедуры, а также при определении показаний путем сопоставления размера целевых молекул с размером молекул альбумина.

Основная процедура с использованием фракционаторов Evaclio получила название селективная плазмифльтрация. В англоязычных публикациях также встречаются термины "selective plasma exchange therapy (SEPET)" – селективный плазммообмен (SEPET™ – торговая марка фирмы Arbios Systems, Inc., США), "plasma component exchange (PCE)" – обмен компонентов плазмы, "high-flux albumin haemofiltration (HFAF)" – высокопоточная альбуминовая гемофильтрация [9, 14, 16].

СПФ – полуселективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови среднемолекулярных и высокомолекулярных компонентов плазмы крови, размер которых сопоставим или несколько меньше размера молекулы альбумина, и обеспечивающий сохранение высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов [4].

По строению экстракорпорального контура СПФ ничем не отличается от гемофильтрации и двухигольного мембранного плазмафереза (а точнее, с учетом больших объемов удаления плазмы, плазммообмена) и может быть выполнена на любом аппарате, имеющем данные опции. Отличиями СПФ является массообменное устройство (фракционатор плазмы) и особенности замещения удаляемых компонентов крови.

ПДФ – plasmodiafiltration (PDF) – полуселективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из крови низко-, средне- и высокомолекулярных компонентов плазмы крови, размер которых сопоставим и меньше размера молекулы альбумина [4].

ПДФ отличается от СПФ тем, что через массообменное устройство дополнительно перфузируется диализат. Результатом является более эффективное удаление низко- и среднемолекулярных веществ.

По строению диализного контура ПДФ ничем не отличается от гемодиафильтрации. Только вместо диализатора используется фракционатор плазмы Evaclio EC-2C и дополнительно, для компенсации потерь белка, применяется волюметрический (перистальтический) насос. ПДФ может быть выполнена на любом аппарате, имеющем опцию "CVVHDF" (продолжительная вено-венозная гемодиафильтрация).

Для ПДФ используются фракционаторы плазмы с размером пор 10 нм – Evaclio EC-2C10, реже – Evaclio EC-2C20.

Для мембраны EVAL, так же как и для других мембран для экстракорпоральных процедур [18], описан феномен образования на поверхности мембраны поляризационного слоя молекул белка, который ухудшает процессы массопереноса.

М. Li et al. (2010) в модели ПДФ с использованием фракционатора Evacure 2A10 (название Evaclio EC-2C10 в Японии и Китае) показали, что, несмотря на уменьшение коэффициентов просеивания для некоторых цитокинов (HMGB1, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-10) через час после начала перфузии, клиренсы других (ИЛ-2, TNF, ИЛ-2 α , ИЛ-6) цитокинов остаются достаточно высокими и стабильными. При этом потери альбумина существенно уменьшаются: коэффициент просеивания альбумина – с 10 до 5%, клиренс альбумина – с 2,02 до 0,28 мл/мин [12]. Также показано, что в первый час перфузии значимый вклад в снижение концентрации цитокинов вносит их адсорбция на мембране.

СПФ и ПДФ с использованием фракционаторов Evaclio/Evacure уже много лет используются в Японии, Китае и ряде азиатских стран для лечения пациентов с печеночной недостаточностью [9, 12, 14, 21].

В доступной литературе нам не удалось найти сравнения СПФ, ПДФ и систем MARS и Prometheus (FPSA) в реальных условиях.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилось сравнение клинических и лабораторных эффектов СПФ, ПДФ с использованием фракционаторов плазмы Evaclio™ (Kawasumi Laboratories Inc., Япония), систем MARS® (Baxter, США) и Prometheus® (FPSA) (Fresenius Medical Care, Германия) при лечении печеночной недостаточности.

Материалы и методы

Исследование по единому протоколу выполнялось в трех медицинских организациях: ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» (Москва), СПб ГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы» (Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» (Санкт-Петербург).

Пациенты. В исследование включено 52 пациента с печеночной недостаточностью: 14 – с острой (ОПечН) (ALF – acute liver failure), 38 – с декомпенсацией хронической печеночной недостаточности (острая печеночная недостаточность на фоне хронической – ACLF – acute-on-chronic liver failure) (ОХПечН) без комы. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Диагноз ОПечН ставился в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [6], диагноз ОХПечН – в соответствии с определением Консорциума Европейской ассоциации по изучению печени и Европейского фонда по изучению хронической печеночной недостаточности EASL-CLIF [13]. Группы пациентов были сопоставимы.

Пациентов в коме или имеющих неустойчивую гемодинамику в исследуемых группах не было. Достоверные различия между группами отсутствовали.

Методики проведения экстракорпоральной детоксикации. Всего было выполнено по 15 экстракорпоральных процедур каждого вида. Параметры экстракорпоральных процедур представлены в табл. 2. В качестве сосудистого доступа использовали центральные вены (2-просветный катетер). Гемодиализ с СПФ и адсорбцией (FPSA) осуществляли на диализном аппарате 4008H со специальным

интегрированным модулем для FPSA (Fresenius Medical Care, Германия), альбуминовый диализ с регенерацией альбумина (MARS) – на аппаратах Aquarius™ (Nikkiso Medical, Япония) или Prismaflex (Baxter, США) в сочетании с MARS Monitor (Baxter, США), ПДФ – на аппарате Aquarius™ (Nikkiso Medical, Япония) в режиме CVVHDF в сочетании с волнометрическим инфузионным насосом Infusomat® fmS (B. Braun, Германия) для дозирования альбумина и/или свежзамороженной плазмы, СПФ – на аппаратах Aquarius™ (Nikkiso Medical, Япония) или Diapact® CRRT (B. Braun, Германия) в режиме CVVH. Для СПФ использовали фракционаторы Evaclio EC-2C20, EC-3C20, EC-4C20 со средним размером пор 10, 20, 30 нм соответственно, для ПДФ – Evaclio EC-2C10.

В процессе экстракорпоральной процедуры контролировали частоту сердечных сокращений, артериальное давление, центральное венозное давление (до и после), сатурацию кислорода. До, сразу после и на следующее утро после процедуры забирали пробы крови для лабораторных исследований. Кроме этого, при СПФ и ПДФ исследовали состав сливной жидкости (фильтрата, диализата) с точным измерением ее объема.

Клинико-лабораторные исследования. В пробах крови исследовали количество клеток крови, биохимические показатели, показатели системы свертывания, иммуноглобулины. Точки забора и количество выполненных исследований представлены в табл. 3. При обработке результатов учитывались только те случаи, когда были получены данные в парных точках забора (до и после процедуры, до процедуры и на следующее утро, до, после процедуры и слив).

Для интегральной оценки клинического статуса больных использовали шкалу MELD (Model for End

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General description of the patients

Показатели	FPSA	MARS	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	СПФ (Evaclio EC-2C20)	СПФ (Evaclio EC-3C20)	СПФ (Evaclio EC-4C20)
Количество операций ЭГК	15	15	15	15	15	15
Число пациентов, всего	10	7	10	8	7	10
Средний возраст	45,5	44,9	42,3	43,3	46,7	45,8
Доля мужчин	70%	71,5%	60%	75%	57,1%	60%
Доля пациентов с декомпенсацией ОХПечН (ACLF)	70%	71,5%	70%	75%	71,5%	60%
Доля пациентов с ОПечН (ALF) без комы	30%	28,5%	30%	25%	28,5%	30%
Доля пациентов с гепаторенальным синдромом (ГРС)	70%	71,5%	70%	62,5%	57,1%	60%
Общий билирубин, мкмоль/л	487,4 ± 26,2	351,6 ± 43,1	440,1 ± 36,6	367,0 ± 44,6	459,8 ± 56,1	338,3 ± 39,2
МНО	1,86 ± 0,23	2,01 ± 0,18	1,97 ± 0,15	2,02 ± 0,37	1,67 ± 0,16	1,81 ± 0,24
Креатинин, мкмоль/л	176,3 ± 19,9	173,5 ± 16,4	172,6 ± 15,4	182,9 ± 25,1	166,3 ± 13,4	173,1 ± 13,5
Шкала MELD, балл	32,6 ± 1,7	32,1 ± 1,8	32,7 ± 2,2	32,9 ± 2,0	30,0 ± 2,4	31,3 ± 2,2
Летальность (госпитальная)	40%	50%	40%	50,0	42,9	40%

Таблица 2. Параметры экстракорпоральных процедур

Table 2. Parameters of extracorporeal procedures

Показатели	FPSA	MARS	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	СПФ (Evaclio EC-2C20)	СПФ (Evaclio EC-3C20)	СПФ (Evaclio EC-4C20)
Число	15	15	15	15	15	15
Длительность, ч.	8	8	8–12	6–10	6–10	6–10
Средний объем слива, л	240,7	24	27	6,1	6,3	6,2
Средний объем удаленного фильтрата, л	0,7	10	9	6,1	6,3	6,2
Средний объем перфузированного диализата	240	14	18	0	0	0
Скорость перфузии крови, мл/мин	110–170	100–120	110–150	100–150	100–150	100–150
Скорость перфузии замещающих электролитных растворов, мл/ч	0	1 500	750	750	750	750
Скорость перфузии диализата, мл/ч	30 000	1 750	1 500	0	0	0
Скорость перфузии растворов альбумина (5, 10, 20%) или СЗП в пересчете на 10%-ный раствор альбумина, мл/ч	25	150	100	150	225	300
Доля 20% альбумина среди белоксодержащих сред	10%	100%	10%	10%	10%	10%
Доля СЗП среди белоксодержащих сред	30%	0%	70%	50%	60%	60%
Среднее количество инфузированного белка, г	22	120	100	116	191	248
Средний объем удаленного фильтрата, мл	700	10 000	9 000	6 100	6 300	6 200
Средний объем перфузированного диализата, мл	240 000	14 000	18 000	0	0	0
Средняя доза введенного за операцию гепарина, тыс. ед.	13,8	8,7	10,0	7,5	5,0	5,0
Средняя доза введенного за операцию 0,1% цитрата Na, л	0	11	0	0	0	0

Таблица 3. Исследованные лабораторные показатели (точки забора и количество выполненных исследований)

Table 3. Assessed laboratory parameters (sampling points and the number of tests performed)

Показатель (группа показателей)	Точки забора			
	до процедуры	после процедуры	следующее утро	слив
Общеклинический анализ крови с тромбоцитами	84	-	84	-
Общий белок, альбумин	84	84	84	78
Общий билирубин и фракции	90	90	90	90
АлАТ	78	-	78	-
Желчные кислоты ¹	36	36	36	32
Аммиак ¹	36	-	36	-
Мочевина, креатинин	90	90	90	90
Показатели системы свертывания (АЧТВ, МНО, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, Д-димер ²)	84(542)	-	84(542)	-
Иммуноглобулины М и G	54	54	-	48

Примечание: ¹ – были выполнены только для FPSA, MARS, ПДФ и СПФ с использованием Evaclio 2C20, ² – АЧТВ, МНО, ПТИ, фибриноген по 84 исследования, Д-димер – 54 исследования

Stage Liver Disease). В ходе проведения лечения оценивали побочные эффекты и осложнения экстракорпоральных процедур.

Расчетные показатели. При оценке эффектов экстракорпоральных процедур использовали следующие расчетные показатели: для ПДФ и СПФ – коэффициент удаления (R_{coef} – removal coefficient),

для всех видов процедур – коэффициент снижения концентрации (RR – Reduction Ratio).

Коэффициент удаления (R_{coef}) рассчитывали по формуле:

$$R_{\text{coef}} = C_d \times 2 / (C_b + C_a) \times 100\% \times k,$$

где: C_d – концентрация вещества в сливе (d – drainage), C_b – концентрация вещества до проце-

дуры (b – before), C_a – концентрация вещества после процедуры (a – after), k – коэффициент, представляющий собой отношение объема слива (диализат + фильтрат) к объему фильтрата¹.

Коэффициент RR считали по формуле:

$$RR = (C_b - C_a) / C_b \times 100\%.$$

Статистические методы. В работе использованы методы описательной и аналитической статистики, адекватные решаемым задачам и реализованные в статистических программах AtteStat (версия 8.2.6), Past (версия 3.12). Для графической реализации данных использовались электронные таблицы Microsoft Excel (версия 14.0.4760.1000). Данные представлены в виде центральных тенденций (среднее значение) со стандартной ошибкой среднего ($\pm$ SEM) и 95%-ным доверительным интервалом, рассчитанным по методу Клоппера – Пирсона. Для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, для сравнения парных (связанных) выборок – парный (рангово-знаковый) критерий Вилкоксона и парный t-критерий Стьюдента. За величину статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты

При СПФ коэффициент удаления низкомолекулярных веществ (мочевина, креатинин) не отличался при использовании различных моделей фракционаторов, т. е. не зависел от размера пор (рис. 1).

Концентрация низкомолекулярных веществ в фильтрате была близка к их концентрации в плазме крови.

Коэффициент удаления билирубина, а также общего белка, альбумина и IgG при СПФ зависел от модели фракционатора и был тем больше, чем больше был размер пор мембраны.

IgM через мембрану не проходил. При СПФ с использованием фракционатора Evaclio EC-4C20 с размером пор 30 нм в сливе обнаруживались следовые количества данного иммуноглобулина.

При ПДФ с использованием фракционатора Evaclio EC-2C10 за счет наличия у процедуры диффузионного механизма массопереноса более чем в 2 раза ($p < 0,05$) увеличились коэффициенты удаления мочевины и креатинина (рис. 1).

При ПДФ на Evaclio EC-2C10 по сравнению с СПФ на Evaclio EC-2C20 (мембраны фракционаторов одинаковые, площадь мембраны разная, 2C10 – 1 м², 2C20 – 2 м²) на 45% ($p < 0,05$) был выше коэффициент удаления прямого билирубина (Mr 790–980 Да). Коэффициенты удаления общего билирубина, непрямого (белок-связанного) билирубина, IgG не отличались. Коэффициент удаления альбумина снизился более чем в 2 раза ($p < 0,5$).

Концентрация билирубина, его фракций и желчных кислот достоверно снизилась после всех исследованных процедур ЭКД (табл. 4). Концентрация прямого билирубина снижалась более выражено, чем непрямого. На следующее утро наблюдался незначительный рост концентраций (в среднем на 10%).

Уровень низкомолекулярных метаболитов достоверно снизился только после FPSA, MARS и ПДФ (табл. 5). Рост концентрации на следующее утро составлял около 5%. Активность АЛТ изменилась недостоверно.

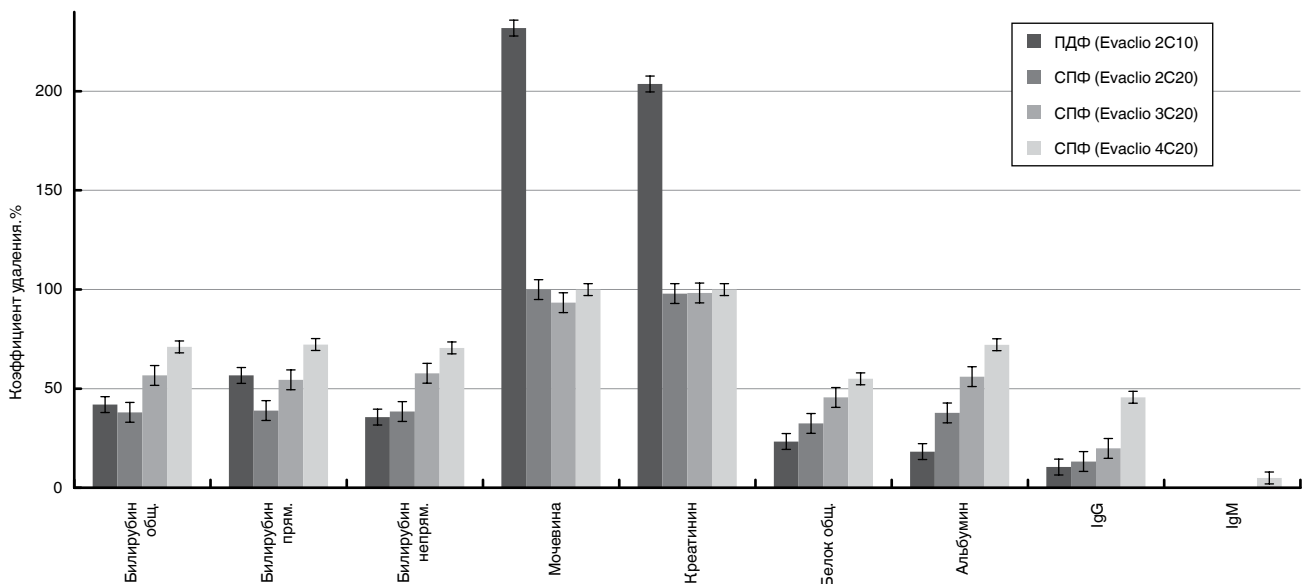


Рис. 1. Удаление различных веществ при селективной плазмафильтрации и плазмодиафильтрации

Fig. 1. Removal of various substances during selective plasma filtration and plasma diafiltration

¹ Введение коэффициента к необходимо для корректного сравнения СПФ и ПДФ. При ПДФ, в отличие от СПФ, объем слива будет увеличиваться из-за дополнительного использования диализата. В результате профильтрованная через мембрану жидкость, с одной стороны, будет разводиться диализатом, с другой – концентрация в ней веществ, удаляемых посредством диффузионного механизма, будет увеличиваться.

Таблица 4. Изменение концентрации билирубина и желчных кислот после экстракорпоральной процедуры
Table 4. Changes in bilirubin and bile acids levels after the extracorporeal procedure

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
Общий билирубин, мкмоль/л n = 15	FPSA	487,4 ± 26,2	298,7 ± 22,3*	61,3%	357,1 ± 27,8*	73,3%
	MARS	351,6 ± 43,1	281,7 ± 33,4*	80,1%	289,7 ± 32,9*	82,4%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	440,1 ± 36,6	288,7 ± 38,9*	65,6%	335,1 ± 37,6*	76,1%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	367,2 ± 44,1	287,3 ± 47,6*	78,2%	296,0 ± 41,4*	80,6%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	459,8 ± 56,1	271,7 ± 41,8*	59,1%	335,6 ± 51,3*	73,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	338,3 ± 39,2	189,3 ± 24,7*	56,0%	258,1 ± 28,2*	76,3%
Прямой билирубин, мкмоль/л n = 15	FPSA	259,9 ± 12,8	150,8 ± 7,9*	58,0%	209,2 ± 14,8*	80,5%
	MARS	205,2 ± 23,1	146,2 ± 24,8*	71,2%	157,7 ± 19,6*	76,9%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	255,3 ± 22,2	158,4 ± 20,1*	62,0%	193,9 ± 22,3*	75,9%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	213,4 ± 33,3	165,9 ± 25,7*	77,7%	168,1 ± 27,5*	78,8%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	272,1 ± 54,8	150,7 ± 28,7*	55,4%	182,3 ± 35,9*	67,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	195,7 ± 28,5	104,5 ± 19,7*	53,4%	140,7 ± 24,7*	71,9%
Непрямой билирубин, мкмоль/л n = 15	FPSA	178,4 ± 17,0	147,8 ± 16,7*	82,8%	147,9 ± 15,9*	82,9%
	MARS	146,5 ± 30,6	135,9 ± 32,1*	92,8%	132,0 ± 34,0*	90,1%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	184,7 ± 26,8	130,3 ± 20,6*	70,5%	141,1 ± 26,9*	76,4%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	153,6 ± 41,9	121,4 ± 32,9*	79,0%	127,9 ± 34,8*	83,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	187,0 ± 31,4	118,8 ± 22,7*	63,5%	153,3 ± 45,7*	82,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	142,7 ± 39,9	85,3 ± 11,3*	59,8%	117,3 ± 31,5*	82,2%
Желчные кислоты, мкмоль/л n = 9	FPSA	176,9 ± 35,3	132,1 ± 22,3*	53,4%	165,1 ± 27,4*	66,7%
	MARS	231,6 ± 30,2	125,6 ± 41,1*	71,0%	143,0 ± 32,9*	80,8%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	250,3 ± 41,1	145,5 ± 24,6*	62,8%	187,7 ± 23,0*	81,0%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	270,3 ± 31,1	228,7 ± 27,9*	84,6%	201,7 ± 40,2*	74,6%

Примечание: здесь и в табл. 5 * – различия между концентрацией до и после, до и на следующее утро достоверны (p < 0,05)

Таблица 5. Изменение концентрации низкомолекулярных веществ и активности АлАТ после экстракорпоральной процедуры
Table 5. Changes in the concentration of low molecular weight substances and ALT after the extracorporeal procedure

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
Креатинин, мкмоль/л n = 15	FPSA	176,3 ± 19,9	113,6 ± 20,1*	64,4%	126,6 ± 16,9*	71,8%
	MARS	173,5 ± 16,4	134,1 ± 14,4*	77,3%	143,1 ± 16,3*	82,5%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	172,6 ± 15,4	101,3 ± 12,5*	58,7%	130,5 ± 22,5*	75,6%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	182,9 ± 25,1	164,5 ± 11,6	89,9%	170,6 ± 25,4	93,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	166,3 ± 13,4	150,2 ± 12,4	90,3%	154,2 ± 14,4	92,7%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	173,1 ± 13,5	157,4 ± 15,5	90,9%	156,9 ± 12,8	90,6%
Мочевина, ммоль/л n = 15	FPSA	16,8 ± 2,6	9,4 ± 1,6*	56,0%	10,8 ± 1,6*	64,3%
	MARS	15,7 ± 2,8	12,0 ± 2,1*	76,4%	11,2 ± 2,6*	71,3%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	19,0 ± 4,0	11,3 ± 2,4*	59,5%	14,2 ± 2,8*	74,7%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	15,8 ± 4,3	14,6 ± 4,1	86,1%	14,0 ± 4,7	88,6%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	14,2 ± 4,1	15,2 ± 3,6	89,9%	14,9 ± 3,8	88,2%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	247,4 ± 34,4	12,6 ± 3,8	88,7%	12,4 ± 4,1	87,3%
Аммиак, ммоль/л n = 9	FPSA	110,3 ± 11,7	-	-	87,3 ± 17,8*	79,1%
	MARS	123,4 ± 20,9	-	-	101,6 ± 25,4*	82,3%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	93,9 ± 16,2	-	-	71,3 ± 10,3*	75,9%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	145,6 ± 16,7	-	-	129,4 ± 11,1*	88,9%
АлАт, МЕ/л n = 13	FPSA	103,2 ± 31,2	-	-	82,2 ± 15,3	79,7%
	MARS	175,1 ± 45,4	-	-	140,5 ± 31,1	80,2%

Таблица 5. Окончание
Table 5. Ending

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
АлАт, МЕ/л n = 13	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	154,6 ± 18,2	-	-	129,2 ± 19,8	83,6%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	123,2 ± 17,5	-	-	106,2 ± 14,1	86,2%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	156,7 ± 13,2	-	-	134,9 ± 14,9	86,1%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	138,1 ± 10,6	-	-	109,9 ± 12,9	79,6%

Концентрация общего белка, альбумина, IgG и IgM после экстракорпоральных процедур оставалась стабильной практически во всех случаях (табл. 6).

Отмечено достоверное увеличение концентрации альбумина сразу после СПФ на Evaclio EC-2C20, а также достоверное уменьшение концентрации IgG после СПФ на Evaclio EC-4C20. Последнее связа-

Таблица 6. Изменение концентрации белков после экстракорпоральной процедуры
Table 6. Changes in protein levels after the extracorporeal procedure

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	После		Утро	
			абс.	отн.	абс.	отн.
Общий белок, г/л n = 14	FPSA	55,8 ± 1,4	51,7 ± 1,6	92,7%	51,2 ± 1,1	91,8%
	MARS	57,5 ± 1,9	56,7 ± 1,8	98,6%	58,1 ± 2,2	101,0%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	51,8 ± 2,2	50,2 ± 1,6	96,9%	48,6 ± 2,8	93,8%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	55,9 ± 2,5	56,5 ± 3,3	101,1%	55,5 ± 2,6	99,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	55,3 ± 1,9	53,2 ± 2,0	96,2%	56,7 ± 2,2	102,5%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	59,9 ± 2,8	52,7 ± 3,7	88,0%	59,0 ± 2,6	98,5%
Альбумин, г/л n = 14	FPSA	32,5 ± 0,8	29,2 ± 0,9	89,8%	29,1 ± 1,2	89,5%
	MARS	31,2 ± 1,3	29,9 ± 1,2	95,8%	32,6 ± 1,7	104,5%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	29,3 ± 1,2	28,3 ± 0,7	96,6%	28,8 ± 1,0	98,3%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	26,5 ± 1,7	30,3 ± 1,7*	114,3%	28,0 ± 1,7	105,7%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	33,0 ± 2,5	31,0 ± 2,1	93,9%	33,7 ± 1,5	102,1%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	30,0 ± 3,6	25,7 ± 3,7	85,7%	30,3 ± 4,3	101,0%
IgG, г/л n = 9	FPSA	10,1 ± 1,2	9,1 ± 1,2	90,1%	-	-
	MARS	13,5 ± 2,8	12,2 ± 2,8	90,4%	-	-
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	11,3 ± 1,6	10,2 ± 2,10	90,3%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	10,7 ± 1,1	10,1 ± 1,6	94,4%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	15,8 ± 1,9	14,1 ± 2,7	89,2%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	14,6 ± 1,3	11,1 ± 1,8*	76,0%	-	-
IgM, г/л n = 9	FPSA	1,99 ± 0,31	1,75 ± 0,26	87,9%	-	-
	MARS	1,80 ± 0,24	1,92 ± 0,13	106,7%	-	-
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	1,59 ± 0,31	1,61 ± 0,35	101,3%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	1,56 ± 0,44	1,87 ± 0,28	119,9%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	2,23 ± 0,35	2,00 ± 0,29	87,0%	-	-
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	1,86 ± 0,36	1,97 ± 0,30	105,9%	-	-

Примечание: * – различия между концентрацией до и после достоверны ($p < 0,05$), достоверные различия между видами ЭКД отсутствовали, $p > 0,05$

но с более выраженным удалением IgG из-за более крупных пор мембран фракционатора (30 нм).
Сравнение выраженности снижения концентрации основных метаболитов и альбумина при различных экстракорпоральных процедурах представлено на рис. 2.
Снижение уровня билирубина и его фракций было достоверно меньше при использовании систе-

мы MARS и СПФ на Evaclio EC-2C20. Уменьшение концентрации прямого билирубина сравнимо при FPSA, ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (38–42%), непрямого билирубина – при ПДФ и СПФ на Evaclio EC-3C20 и EC-4C20 (29–34%).
Динамика концентрации желчных кислот при различных процедурах ЭКД сопоставима с динамикой прямого билирубина.

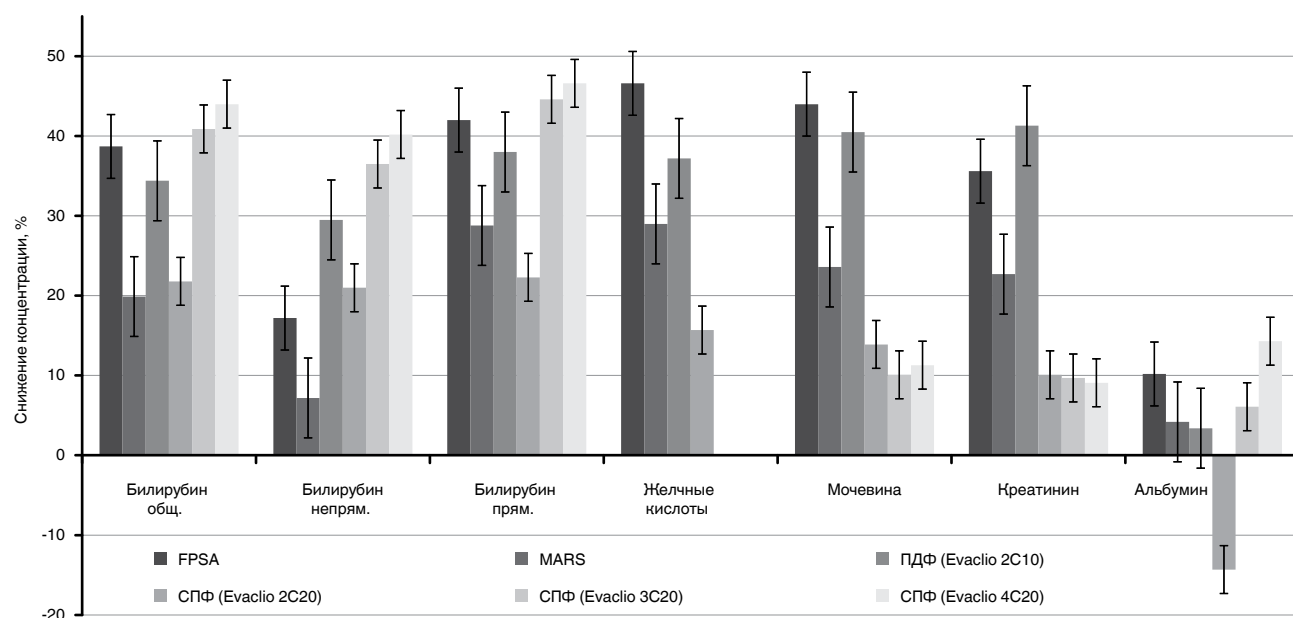


Рис. 2. Снижение концентрации основных метаболитов и альбумина при использовании различных процедур экстракорпоральной детоксикации

Fig. 2. Decreased concentrations of major metabolites and albumin using various extracorporeal detoxification procedures

Низкомолекулярные метаболиты (мочевина и креатинин) лучше всего удалялись при FPSA (35–44%) и ПДФ (40–42%). Снижение их концентрации при СПФ было незначительным.

Снижение уровня альбумина было наибольшим при FPSA (10,2%) и СПФ на Evaclio EC-4C20 (14,3%). Единственной экстракорпоральной процедурой, после которой концентрация альбумина увеличилась, была СПФ на Evaclio EC-2C20.

Все исследованные виды ЭКД не оказывали существенного влияния на основные показатели системы свертывания крови (табл. 7). Колебания их уровня на следующие сутки после экстракорпоральной процедуры не превышали 10%. Клеточный состав крови не менялся.

Пациенты хорошо переносили экстракорпоральные процедуры. Частота сердечных сокращений, артериальное давление, центральное венозное давление и сатурация кислорода оставались стабильными. Побочных реакций и осложнений не отмечено.

На следующее утро после ЭКД тяжесть состояния по шкале MELD достоверно снизилась после FPSA, MARS и ПДФ (табл. 8). Это связано с тем, что при расчете индекса MELD учитывается креатинин. А именно эти процедуры наиболее эффективно снижают его уровень.

Обсуждение

Чем отличаются фракционаторы плазмы от других классов мембранных массообменных устройств? Размер пор фракционаторов (8–30 нм), по сравнению с мембранными плазмифilterами (300–500 нм), в 10 и более раз меньше. Поэтому при

СПФ, по сравнению с плазмообменом, в сосудистом русле сохраняются наиболее крупные молекулы: факторы свертывания, IgM, липопротеиды, циркулирующие иммунные комплексы, фактор роста гепатоцитов (HGF – Mr 84 кДа) и др. (сохранение HGF особенно важно при острых поражениях печени) [9].

За счет этого объем фильтрата при тех же количествах, используемых для замещения белоксодержащих сред, увеличивается в 2–4 раза, до 6–12 л (~2–3 ОЦП), т. е. в 2–4 раза повышается детоксикационная эффективность экстракорпоральной процедуры.

Объем фильтрата, таким образом, достигает уровня высокообъемного плазмообмена (TPE-HV) – 9–12 л, рекомендованного Американским обществом афереза (ASFA) для лечения острой печеночной недостаточности (I линия терапии, уровень доказательности 1A) [17]. При этом происходит существенная экономия белоксодержащих инфузионных (раствор альбумина) и трансфузионных (свежезамороженная донорская плазма) сред. В ряде случаев можно обойтись вообще без донорских компонентов крови. Как следствие, снижается риск передачи гемотрансмиссивных инфекций.

По сравнению с мембранным плазмаферезом при СПФ выход фильтрата составляет не 30%, а 20%, т. е. продолжительность процедуры увеличивается – для получения 9 л фильтрата при скорости перфузии крови 100 мл/мин требуется около 450 мин (7,5 ч).

По сравнению с используемыми при гемофильтрации и гемодиализации высокопоточными (high flux) диализаторами у фракционаторов плазмы поры крупнее. Поэтому эффективнее удаля-

Таблица 7. Изменение показателей свертывания крови на следующее утро после экстракорпоральной процедуры
Table 7. Changes in blood coagulation parameters the next morning after the extracorporeal procedure

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	Утро	
		абс.	абс.	отн.
АЧТВ, с n = 15	FPSA	41,9 ± 5,6	47,7 ± 6,8	113,8%
	MARS	46,1 ± 3,4	48,7 ± 4,4	105,6%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	48,5 ± 6,2	43,3 ± 3,9	89,3%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	40,6 ± 3,4	44,8 ± 4,4	110,3%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	41,1 ± 4,2	40,4 ± 3,9	98,3%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	41,2 ± 4,7	42,5 ± 5,2	103,2%
МНО n = 15	FPSA	1,86 ± 0,23	2,13 ± 0,38	114,5%
	MARS	2,01 ± 0,18	2,05 ± 0,25	102,0%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	1,97 ± 0,15	2,09 ± 0,14	106,1%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	2,02 ± 0,37	2,22 ± 0,44	109,9%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	1,57 ± 0,16	1,73 ± 0,11	110,2%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	1,81 ± 0,24	1,69 ± 0,21	93,4%
Фибриноген, г/л n = 15	FPSA	1,78 ± 0,22	1,87 ± 0,27	105,1%
	MARS	1,29 ± 0,25	1,35 ± 0,28	104,7%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	1,87 ± 0,17	1,95 ± 0,20	104,3%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	1,43 ± 0,25	1,48 ± 0,29	103,5%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	1,45 ± 0,31	1,48 ± 0,49	102,1%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	1,61 ± 0,35	1,52 ± 0,41	94,4%
Д-димер, мг/л n = 9	FPSA	3,92 ± 1,59	4,27 ± 1,48	108,9%
	MARS	3,49 ± 1,67	3,77 ± 1,54	108,0%
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	5,03 ± 1,96	5,29 ± 1,79	105,2%
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	3,86 ± 1,61	3,59 ± 1,52	93,0%
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	3,14 ± 1,58	2,92 ± 1,15	93,0%
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	2,14 ± 1,12	1,97 ± 1,05	92,1%

Примечание: * – достоверные различия между видами ЭКД и уровнем до процедуры и на следующее утро отсутствовали, $p > 0,05$

Таблица 8. Изменение тяжести состояния по шкале MELD на следующее утро после экстракорпоральной процедуры
Table 8. MELD change in severity the next morning after the extracorporeal procedure

Показатель	Вид ЭКД (модель фракционатора)	До	Утро	
		абс.	абс.	отн.
Шкала MELD n = 15	FPSA	32,6 ± 1,7	29,8 ± 1,9*	91,4
	MARS	32,1 ± 1,8	29,8 ± 2,1*	92,8
	ПДФ (Evaclio EC-2C10)	32,7 ± 2,2	29,6 ± 1,9*	90,5
	СПФ (Evaclio EC-2C20)	32,9 ± 2,0	32,4 ± 3,13	98,4
	СПФ (Evaclio EC-3C20)	30,0 ± 2,4	29,1 ± 1,8	97,0
	СПФ (Evaclio EC-4C20)	31,3 ± 2,2	28,7 ± 2,1	91,7

Примечание: * – различия между концентрацией до и на следующее утро достоверны ($p < 0,05$), достоверные различия между видами ЭКД отсутствовали, $p > 0,05$

ются молекулы с молекулярной массой > 10 кДа: β2-микроглобулин (Mr 11,8 кДа), фосфолипаза A2 (Mr 13–14 кДа), миоглобин (Mr 17 кДа), ИЛ-1 (Mr 17,3–17,5 кДа), ФНОα (Mr 18 – мономер/54 кДа – тример), ИЛ-6 (Mr 21–28 кДа), трансформирующий фактор роста β (Mr 25 кДа), трипсин (Mr 23–26 кДа), эластаза (Mr 30 кДа), ли-

паза (Mr 48 кДа), альбумин (Mr 66 кДа), а также альбумин-связанные токсины.
Однако, кроме объема жидкости и электролитов, возникает необходимость в компенсации потерь белка, а в некоторых случаях и факторов свертывания.
Недостатком СПФ является невысокая эффективность удаления низкомолекулярных веществ с

большим объемом распределения, таких как аммиак, мочеви́на, креатинин, что может требоваться, например, при лечении гепаторенального синдрома и ряда других патологических состояний. Именно для таких случаев Y. Eguchi et al. (2002) предложили метод ПДФ, сочетающий конвекционный и диффузионный механизмы массопереноса [14]. В настоящее время в Японии используются 3 основных протокола ПДФ (табл. 9). Основным показанием для продолжительной ПДФ является сепсис-индуцированная и послеоперационная ОПечН, для высокопоточной, высокообъемной ПДФ – ОПечН с комой, для стандартной ПДФ – другие формы ОПечН.

Проведенное исследование показало, что снижение концентрации общего и прямого билирубина при СПФ с использованием фракционаторов Evaclio EC-4C20, Evaclio EC-3C20 и ПДФ на Evaclio EC-2C10 сопоставимо с FPSA.

Более выраженное снижение концентрации при ПДФ на Evaclio EC-2C10, по сравнению с СПФ на Evaclio EC-2C20, несмотря на то что в последнем случае площадь мембраны при одинаковом размере пор в 2 раза больше (табл. 10), очевидно, связано с дополнительным удалением прямого билирубина при ПДФ путем диффузии. Концентрация непрямого (белок-связанного) билирубина более выражено снижалась при СПФ на Evaclio EC-4C20 и EC-3C20. Диффузионный механизм в этом случае играет меньшее значение.

Чем больше размер пор фракционатора, тем большее количество белка (табл. 2) использовалось для замещения во время экстракорпоральной процедуры и при этом тем более выраженное снижение концентрации общего белка и альбумина наблюдалось. При СПФ на Evaclio EC-2C20 концентрация альбумина после процедуры увеличилась, т. е. его введение превышало потери с фильтратом.

В этом случае при необходимости и возможности можно было увеличить объем удаленного фильтрата, тем самым повысив детоксикационную эффективность процедуры.

Баланс жидкости и белка во время процедуры определяется клинической ситуацией у конкретного больного. При гипергидратации объем удаленной жидкости может превышать объем введенной жидкости.

При выраженной гипопроотеинемии количество введенного белка может превышать количество теряемого белка.

Кроме альбумина, при СПФ на Evaclio EC-4C20 происходит значимое снижение концентрации IgG (Mг – 146, IgG₃ – 170 кДа). Удаление IgG может иметь значение при аутоиммунном патогенезе поражения печени.

Так как молекулярная масса фактора роста гепатоцитов 84 кДа, можно предположить, что его уровень в этом случае также будет снижаться.

Следует помнить, что некоторые факторы свертывания крови имеют молекулярную массу, сопоставимую с альбумином (протромбин – 72 кДа, факторы VII – 63 кДа, IX – 55 кДа, X – 55 кДа) и IgG (факторы XI – 160 кДа, XII – 90 кДа). Их концентрация может также снижаться после экстракорпоральной процедуры, причем тем больше, чем больше размер пор фракционатора. Это особенно важно учитывать при печеночной недостаточности, так как все вышеперечисленные факторы синтезируются в печени. Поэтому чем больше размер пор фракционатора, тем большую долю в объеме белоксодержащих сред, используемых для замещения, должна составлять свежезамороженная плазма.

Наименьшие потери альбумина, а соответственно, очевидно, и факторов свертывания наблюдались при ПДФ.

Таблица 9. Основные протоколы плазмодиафильтрации

Table 9. The main plasma diafiltration protocols

Параметры процедуры	Продолжительная	Стандартная	Высокопоточная, высокообъемная
Скорость удаления фильтрата, мл/ч	400	600	920
Скорость перфузии диализата, мл/ч	400	600	1 500
Скорость перфузии альбумина или свежезамороженной плазмы, мл/ч ²	120	150	200
Длительность, ч	48	8	8

Таблица 10. Основные характеристики фракционаторов Evaclio* EC (Kawasumi Laboratories Inc., Япония)

Table 10. Key features of EU Evaclio * Fractionators (Kawasumi Laboratories Inc., Japan)

Параметры	1C10	2C10	3C10	4C10	1C20	2C20	3C20	4C20
Размер пор, нм	8	10	20	30	8	10	20	30
Площадь поверхности, м ²	1,0				2,0			
Коэффициент просеивания альбумина, %	20	30	65	75	20	30	65	75

Примечание: * – в Японии имеют название Evacure

² Для перфузии плазмы или альбумина используется отдельный волуметрический (перистальтический) инфузионный насос.

Низкомолекулярные вещества (аммиак, мочевина, креатинин) хорошо проходят через мембрану фракционаторов всех моделей. Однако из-за небольшого, в сравнении с объемом их распределения в организме, объема удаляемого фильтрата (в среднем 6,1–6,3 л) снижение их концентрации после СПФ не превышало 14%. Выраженное снижение их концентрации наблюдалось только после процедур, имеющих диффузионный механизм массопереноса – FPSA, MARS, ПДФ.

Сравнение клинических и лабораторных эффектов экстракорпоральных процедур проводилось при унифицированных протоколом исследования параметрах. Изменяя параметры процедуры (длительность, скорость перфузии диализата, скорость перфузии субституата, скорость удаления фильтрата, количество введенного белка, соотношение альбумина и плазмы в общем объеме инфузированных белоксодержащих сред, концентрация вводимого альбумина и др.), можно ослабить или усилить те или иные эффекты экстракорпоральной процедуры, исходя из особенностей конкретного пациента и клинической ситуации.

Заключение

СПФ и ПДФ по клиническим и лабораторным эффектам не уступают системам MARS® и Prometheus® при существенно меньшей стоимости. При изолированной гипербилирубинемии предпочтение может быть отдано СПФ с использованием фракционатора Evaclio ЕС-ЗС20, при выраженном дефиците факторов свертывания, при необходимости дополнительного удаления низкомолекулярных веществ (аммиак, мочевина, креатинин) у пациентов с печеночной энцефалопатией, гепаторенальным синдромом – ПДФ. Зная особенности удаления веществ при использовании различных моделей фракционаторов, можно выбрать модель фракционатора и параметры выполнения процедуры, оптимальные для конкретной клинической ситуации.

Необходимо продолжение исследований – проведение рандомизированных, контролируемых исследований, которые бы позволили оценить влияние СПФ и ПДФ на исходы лечения пациентов с печеночной недостаточностью. Интересные результаты может дать фармакоэкономическая оценка экстракорпоральных технологий [1].

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. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Белоусов Д. Ю. и др. Фармакоэкономическая оценка интермиттирующей и продолжительной заместительной почечной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 6–20.
2. Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
3. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2020 год от 30.12.2019 г. Приложение № 8.2.
4. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия: Методические рекомендации НП «Национальное общество специалистов в области гемфереза и экстракорпоральной гемокоррекции». – М., СПб., 2016. – 36 с.
5. Banares R., Nevens F., Larsen F. S. et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 1153–1162.
6. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure // *J. Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – P. 1047–1081.
7. Hanish S., Stein D. M., Scalea J. R. et al. Molecular adsorbent recirculating system effectively replaces hepatic function in severe acute liver failure // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 266, № 4. – P. 677–684.
8. Hernaez R., Sola E., Moreau R. et al. Acute-on-chronic liver failure: an update // *Gut*. – 2017. – Vol. 66. – P. 541–553. doi: 10/1136/gutjnl-2016-312670.
9. Ho D., Fan S. T., To J. et al. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced D-galactosamine in pig model // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 869–876.
10. <https://rustransplant.com/kolichestvo-transplantacij-pecheni>.
11. Kribben A., Gerken G., Haag S. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, № 4. – P. 782–789.e3.
12. Li M., Xue J., Liu J. et al. Efficacy of cytokine removal by plasmadialfiltration using a selective plasma separator: in vitro sepsis model // *Ther. Apher. Dial.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 98–104.

REFERENCES

1. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Belousov D.Yu. et al. Pharmacoeconomic assessment of intermittent and continuous renal replacement therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 6–20. (In Russ.)
2. Order No. 804n by the Russian Ministry of Health as of October 13, 2017 On Approval of Medical Services Nomenclature. (In Russ.)
3. Tariff agreement for the payment of medical care provided under the territorial program of mandatory medical insurance of the city of Moscow for 2020 dated 30.12.2019. Appendix No. 8.2. (In Russ.)
4. *Ekstrakorporalnaya gemokorreksiya: terminologiya, yazykovye sootvetstviya: Metodicheskie rekomendatsii NP Natsionalnoe obshchestvo spetsialistov v oblasti gemafereza i ekstrakorporalnoy gemokorreksii*. [Extracorporeal hemocorrection: terminology, language correspondences: Methodological recommendations of NP National Society of Specialists in the Field of Hemapheresis and Extracorporeal Blood Correction]. Moscow, St. Petersburg, 2016, 36 p.
5. Banares R., Nevens F., Larsen F.S. et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*, 2013, vol. 57, no. 3, pp. 1153–1162.
6. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. Hepatology*, 2017, vol. 66, pp. 1047–1081.
7. Hanish S., Stein D.M., Scalea J.R. et al. Molecular adsorbent recirculating system effectively replaces hepatic function in severe acute liver failure. *Ann. Surg.*, 2017, vol. 266, no. 4, pp. 677–684.
8. Hernaez R., Sola E., Moreau R. et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 2017, vol. 66, pp. 541–553. doi: 10/1136/gutjnl-2016-312670.
9. Ho D., Fan S.T., To J. et al. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced D-galactosamine in pig model. *Gut*, 2002, vol. 50, pp. 869–876.
10. <https://rustransplant.com/kolichestvo-transplantacij-pecheni>.
11. Kribben A., Gerken G., Haag S. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 4, pp. 782–789.e3.
12. Li M., Xue J., Liu J. et al. Efficacy of cytokine removal by plasmadialfiltration using a selective plasma separator: in vitro sepsis model. *Ther. Apher. Dial.*, 2010, vol. 15, no. 1, pp. 98–104.

13. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – P. 1426–1437.
14. Mori T., Eguchi Y., Shimizu T. et al. A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation // *Ther. Apher. Dial.* – 2002. – Vol. 6, № 6. – P. 463–466.
15. Morris C., Rogerson D. The use of high-flux albumin haemofiltration (HFAF) with Evaclo EC-2C in the management of liver failure as a bridge to transplantation // *J. Intens. Care Soc.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 228–233.
16. Ohkubo A., Okado T., Kurashima N. et al. Removal characteristics of immunoglobulin G subclasses by conventional plasma exchange and selective plasma exchange // *Ther. Apher. Dial.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 361–366.
17. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue // *J. Clin. Apher.* – 2019. – Vol. 34. – P. 171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
18. Ronco C., Bellomo R. Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy // *Crit. Care Nephrology*. – 1998, Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. – P. 1213–1223.
19. Senturk E., Esen F., Ozcan P. E. et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: experience in 85 applications // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 195–201.
20. Taniguchi K., Miyahara T. EVACURETM – Membrane Plasma Separator with Unique Permeability Properties // *Med. Sci. Digest*. – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 29–33.
21. Yamamoto H., Nakae H., Uji Y. et al. Plasma adiponectin levels in acute liver failure patients treated with plasma filtration with dialysis and plasma exchange // *Ther. Apher. Dial.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 349–354.
13. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 2013, vol. 144, pp. 1426–1437.
14. Mori T., Eguchi Y., Shimizu T. et al. A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation. *Ther. Apher. Dial.*, 2002, vol. 6, no. 6, pp. 463–466.
15. Morris C., Rogerson D. The use of high-flux albumin haemofiltration (HFAF) with Evaclo EC-2C in the management of liver failure as a bridge to transplantation. *J. Intens. Care Soc.*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 228–233.
16. Ohkubo A., Okado T., Kurashima N. et al. Removal characteristics of immunoglobulin G subclasses by conventional plasma exchange and selective plasma exchange. *Ther. Apher. Dial.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 361–366.
17. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J. Clin. Apher.*, 2019, vol. 34, pp. 171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
18. Ronco C., Bellomo R. Principles of solute clearance during continuous renal replacement therapy. *Crit. Care Nephrology*, 1998, Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers. pp. 1213–1223.
19. Senturk E., Esen F., Ozcan P.E. et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: experience in 85 applications. *J. Clin. Apher.*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 195–201.
20. Taniguchi K., Miyahara T. EVACURETM – Membrane Plasma Separator with Unique Permeability Properties. *Med. Sci. Digest*, 2002, vol. 28, no. 6, pp. 29–33.
21. Yamamoto H., Nakae H., Uji Y. et al. Plasma adiponectin levels in acute liver failure patients treated with plasma filtration with dialysis and plasma exchange. *Ther. Apher. Dial.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 349–354.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соколов Алексей Альбертович

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

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента
здравоохранения г. Москвы,
129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 1.

Рей Сергей Игоревич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: fanwal@mail.ru

Александрова Ирина Владимировна

доктор медицинских наук,
руководитель отделения острых эндотоксикозов.
E-mail: aleksandrovaiv@gmail.com

СПб ГБУЗ «Городская больница святой
преподобномученицы Елизаветы»,
195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14.

Гендель Леонид Леонидович

кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог,
врач выездной бригады отделения гравитационной
хирургии крови.
E-mail: gendel_l@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Aleksey A. Sokolov

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

N.V. Sklifosovsky Moscow Research Institute of Emergency,
Moscow Health Department,
3, Bd. 1, Bolshaya Serpukhovskaya St.,
Moscow, 129090.

Sergey I. Rey

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
Email: fanwal@mail.ru

Irina V. Aleksandrova

Doctor of Medical Sciences,
Head of Department of Acute Endotoxiosis.
Email: aleksandrovaiv@gmail.com

St. Elisabeth Municipal Hospital,
14, Vavilovskh St.,
St. Petersburg, 195257.

Leonid L. Gendel

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Physician of the Visiting Team of Gravitational Blood Surgery
Department.
Email: gendel_l@mail.ru

Губанова Светлана Николаевна

врач – анестезиолог-реаниматолог высшей категории,
заведующая отделением гравитационной хирургии крови
с выездной бригадой.

E-mail: svetlanagubanova@list.ru

Судаков Максим Викторович

врач – анестезиолог-реаниматолог,
врач выездной бригады отделения гравитационной
хирургии крови.

E-mail: maxa-s@yandex.ru

Попов Алексей Валерьевич

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»,
врач-трансфузиолог, врач кабинета гравитационной
хирургии крови и экстракорпоральной гемокоррекции.

197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9.

E-mail: popov79@mail.ru

Марченкова Людмила Вячеславовна

ГБУ «Научно-исследовательский институт организации
здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы»,
кандидат медицинских наук, специалист.

115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.

E-mail: marchen16@mail.ru

Svetlana N. Gubanova

Anesthesiologist and Emergency Physician of the Highest
Degree, Head of Gravitational Blood Surgery Department
with the Visiting Team.

Email: svetlanagubanova@list.ru

Maksim V. Sudakov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Physician of the Visiting Team of Gravitational Blood Surgery
Department.

Email: maxa-s@yandex.ru

Aleksey V. Popov

Kurortny District Municipal Hospital no. 40,
Transfusiologist, Physician of Unit for Gravitational Blood
Surgery and Extracorporeal Hemocorrection.

9, Borisova St., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706.

Email: popov79@mail.ru

Lyudmila V. Marchenkova

Research Institute of Health Organization and Medical
Management of Moscow Health Department,
Candidate of Medical Sciences, Specialist.

9, Sharikopodshipnikovskaya St.,

Moscow, 115088

E-mail: marchen16@mail.ru



Применение β -блокаторов у детей в ОРИТ – результаты интерактивного опроса, краткий обзор и собственное мнение

Д. К. АЗОВСКИЙ¹, А. У. ЛЕКМАНОВ¹, А. П. ШАДЧНЕВ²

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Многие стационары используют β -адреноблокаторы у взрослых пациентов, но сфера применения у детей пока не определена.

Цель: получить сведения о применении β -блокаторов у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Методы: анонимный опрос из 17 вопросов, касающийся использования β -блокаторов, был распространен через социальные сети, мессенджеры и электронную почту. Полученные ответы сопоставлены с данными литературы.

Результаты. Получены ответы от 48 респондентов. Опрос показал, что 66,7% из них используют β -блокаторы у детей, а 33,3% – нет. Различия в применении β -блокаторов в общих и детских ОРИТ статистически незначимы. Большинство клиник (50%) применяют β -блокаторы у пациентов с врожденными пороками сердца, на втором месте – сепсис (18,5%). Препаратом первой линии является эсмолол (34,4%), далее следует пропранолол (31,3%). Диапазон дозирования препаратов значительно различается (исключая эсмолол). Основной мониторинг и эхокардиография (40,6%) наиболее часто используются для контроля за применением β -блокаторов.

Заключение. Результаты опроса показали, что в России β -блокаторы у детей в ОРИТ используются очень ограниченно. Необходимо проведение крупных рандомизированных, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований, которые определяют эффективность β -блокаторов у детей при различных клинических состояниях.

Ключевые слова: дети, β -блокаторы, опрос

Для цитирования: Азовский Д. К., Лекманов А. У., Шадчнев А. П. Применение β -блокаторов у детей в ОРИТ – результаты интерактивного опроса, краткий обзор и собственное мнение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 53-60. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-53-60

The use of β -blockers in children in ICU – results of the interactive survey, a brief overview and own opinion

D. K. AZOVSKIY¹, A. U. LEKMANOV¹, A. P. SHADCHNEV²

¹G. N. Speransky Children Municipal Clinical Hospital no. 9, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Many hospitals use β -blockers in adult patients, however, their use in children has not yet been determined.

The objective: to collect data on the use of β -blockers in children in intensive care units (ICU).

Methods: an anonymous survey containing 17 questions regarding the use of β -blockers was distributed through social networks, messengers and email. The answers were compared with published data.

Results. 48 respondents provided their replies. The survey has shown that 66.7% of them use β -blockers in children while 33.3% do not. Differences in the use of β -blockers in general and pediatric ICUs are statistically insignificant. Most clinics (50%) use β -blockers in patients with congenital heart defects, followed by sepsis (18.5%). Esmolol (34.4%) is the first-line drug, followed by propranolol (31.3%). The doses ranges vary significantly (excluding esmolol). Basic monitoring and echocardiography (40.6%) are most often used to monitor the use of β -blockers.

Conclusion: The survey results have shown that in Russia, the use of β -blockers in children in ICU is very limited. It is necessary to conduct big randomized, multicenter, placebo-controlled studies that will determine the effectiveness of β -blockers in children in various clinical conditions.

Key words: children, β -blockers, survey

For citations: Azovskiy D. K., Lekmanov A. U., Shadchnev A. P. The use of β -blockers in children in ICU – results of the interactive survey, a brief overview and own opinion. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 53-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-53-60

Для корреспонденции:

Азовский Дмитрий Кириллович
E-mail: azovskiy@dgkb9.ru

Correspondence:

Dmitry K. Azovskiy
Email: azovskiy@dgkb9.ru

Изобретение ученым из Великобритании сэром James Black в начале 1960-х годов антагониста β -адренергических рецепторов пропранолола [10] произвело настоящую революцию в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. За свою работу он был удостоен Нобелевской премии по медицине в 1988 г. [30]. За более чем полувековую историю применения пропранолола обнаружено, что препарат эффективен не только при лечении стенокардии, но и при других сердечно-сосудистых

заболеваниях, таких как гипертония, инфаркт миокарда и аритмии [11, 20, 28], а также при мигрени, треморе, тревожности, портальной гипертензии, гипертиреозе и феохромоцитоме [26]. Интересно, что использование пропранолола для лечения детских гемангиом было обнаружено случайно [19].

На сегодняшний день выявлено три подтипа β -адренергических рецепторов (β_1 , β_2 и β_3 , все сопряжены с G-белком), известных как семиспиральные рецепторы, которые опосредуют широкий

спектр физиологических реакций, блокируя действие эндогенных катехоламинов. Таким образом, они играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, легких, скелетной мускулатуры (табл. 1). Данные рецепторы являются мишенью для препаратов, которые блокируют или стимулируют их работу. Диапазон изменений в ответ на физиологическую и/или фармакологическую стимуляцию или блокаду β -адренергических рецепторов довольно широк, что обусловлено в том числе генетической вариабельностью между отдельными типами экспрессии генов и белков, участвующих в сигнальной трансдукции [31].

Как известно, основные механизмы действия β -блокаторов включают: а) отрицательные инотропный и хронотропный эффекты и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде и макроэргических субстратах; б) увеличение коронарного кровотока в результате удлинения диастолы; в) снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах путем торможения β_1 -цАМФ-зависимого внутриклеточного биохимического каскада; г) восстановление сниженного (на фоне выраженной гиперкатехоламинемии) сродства β -адренорецепторов к катехоламинам [3].

В статье рассматриваются возможности применения β -блокаторов в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы

Создана интерактивная форма для опроса, включающая 17 вопросов, связанных с использованием β -блокаторов при лечении детей в ОРИТ. Резуль-

таты опроса были опубликованы на официальном сайте Ассоциации детских анестезиологов и реаниматологов (www.babyanesthesia.ru). С вопроса-ми можно ознакомиться по ссылке <https://goo-gl.su/47VSm2gt>. Форма предлагаемого респондентам опроса представлена на <https://goo-gl.su/47VSm2gt>. Опрос являлся анонимным, распространялся посредством мессенджеров, социальных сетей и электронной почты. Форма была открыта для ответов специалистов в течение 25 дней (с 16 декабря 2019 г. по 10 января 2020 г.) и включала вопросы о регионе практической деятельности, характеристике отделения, количестве поступающих пациентов педиатрического профиля, показаниях к назначению, нозологических формах, возрастных категориях пациентов, применяемых β -блокаторах и разовых, а также суточных дозах, используемых методах мониторинга. При отрицательном ответе респондентам предлагалось указать причину отказа от применения препаратов данной группы у детей.

Данные исследования собраны с помощью онлайн-сервиса "Google Формы" и обработаны с использованием сервиса "Google Таблицы". Статистический анализ проведен в программе MedCalc Statistical Software version 19.1.2 (MedCalc Softwarebv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019). Для сравнения использования β -блокаторов в детских и общих ОРИТ применен критерий χ^2 .

Результаты

Получены ответы из 48 клиник Российской Федерации (РФ), Украины, Беларуси, Казахстана, Узбекистана. Наибольшее число респондентов

Таблица 1. Подтипы β -адренергических рецепторов [31]

Table 1. Subtypes of β -adrenergic receptors [31]

Подтип	Расположение	Функция	Локализация гена	Общие варианты кодирования
β_1	Сердце	Положительный инотропный и хронотропный эффект	10q24-q26	Arg389Gly Ser49Gly
	Почки	Высвобождение ренина		
	Адипоциты	Липолиз		
β_2	Легкие и бронхи	Бронходилатация	5q31-q32	Gly16Arg Gln27Glu Thr164Ile
	Сосуды	Вазодилатация		
	Сердце	Положительные инотропный и хронотропный эффекты		
	Мочеточник	Релаксация		
	Мочевой пузырь	Релаксация		
	Адипоциты	Липолиз		
	Глаза			
	Печень	Гликогенолиз		
	Скелетные мышцы	Гликогенолиз		
	Симпатическая нервная система	Высвобождение норадреналина		
β_3	Адипоциты	Липолиз	8p12	Trp64Arg
	Мочеточник	Релаксация		
	Мочевой пузырь	Релаксация		
	Сердце	Отрицательное инотропное		

практиковало в Центральном федеральном округе РФ (табл. 2).

Таблица 2. Регионы практической деятельности респондентов

Table 2. Fields of practical activities of respondents

Регион практической деятельности	Число	%
Дальневосточный федеральный округ	2	4,17
Приволжский федеральный округ	6	12,50
Северо-Западный федеральный округ	5	10,42
Северо-Кавказский федеральный округ	3	6,25
Сибирский федеральный округ	5	10,42
Узбекистан	1	2,08
Уральский федеральный округ	1	2,08
Центральный федеральный округ	15	31,25
Южный федеральный округ	3	6,25
Беларусь	2	4,17
Казахстан	2	4,17
Украина	3	6,25
Итого	48	100,00

Как оказалось, используют β -блокаторы в своей практике 66,7% респондентов, 33,3% коллег воздерживаются от применения препаратов данной группы (табл. 3).

Таблица 3. Общая характеристика респондентов

Table 3. General description of respondents

Показатель	Число	%
Общее число респондентов	48	100
Число респондентов из детских ОРИТ	29	60,4
Число респондентов из общих ОРИТ	19	39,6
Число респондентов, применяющих β -блокаторы	32	66,7

Статистически значимой разницы в отношении использования β -блокаторов у детей в педиатрических и общих ОРИТ не получено (табл. 4).

Среди нозологических состояний, при которых, по мнению респондентов, применяют β -блокаторы, выделены врожденные пороки сердца (50%) и сепсис (18,5%). Подробные данные по нозологическим формам и непосредственным показаниям представлены в табл. 5 и 6.

Респонденты, использующие β -блокаторы в своей практике, назначали препараты пациентам всех возрастных групп. Данные не различались в детских и взрослых ОРИТ (табл. 7).

Таблица 4. Использование β -блокаторов в детских и общих ОРИТ

Table 4. Use of β -blockers in pediatric and general ICU

Тип ОРИТ	Используют β -блокаторы	Не используют β -блокаторы	χ^2	Уровень значимости
Детское ОРИТ	20	9	0,171	$p = 0,6796$
Общее ОРИТ	12	7		

Таблица 5. Нозологические состояния для применения β -блокаторов

Table 5. Nosological conditions requiring the use of β -blockers

Нозологическое состояние	Число	%
Врожденные пороки сердца	27	50
Сепсис	10	18,5
Черепно-мозговая травма	7	13
Ожоги	4	7,4
Другие	6	11,1

Таблица 6. Непосредственные показания к назначению β -блокаторов

Table 6. Direct indications for prescription of β -blockers

Непосредственные показания	Число	%
Тахикардии	28	46,7
Артериальная гипертензия	18	30
Гипердинамический профиль гемодинамики	14	23,3

Препаратом первой линии являлся эсмолол (34,4%), на втором месте оказался пропранолол (31,3%). Частоту использования различных препаратов иллюстрирует рис. 1. Стоит отметить, что один из респондентов указал амиодарон как препарат, относящийся к группе β -блокаторов.

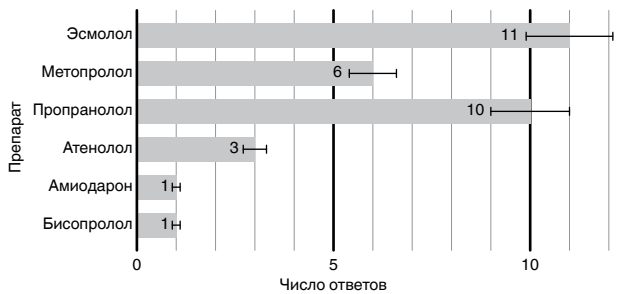


Рис. 1. Приоритеты в назначении препаратов из группы β -блокаторов

Fig. 1. Priorities in prescription of drugs from the group of β -blockers

Все респонденты, считавшие нужным использовать эсмолол, начинают со стартовой дозы 500 мкг/кг в 1 мин, далее продолжая вводить его в поддерживающей дозе 50–200 мкг/кг в 1 мин. Специалисты, ориентированные на применение пропранолола, начинают введение со стартовой дозы $1,21 \pm 0,24$ мг/кг, максимальная суточная доза в среднем составляет $3,51 \pm 1,1$ мг/кг в сутки с мини-

Таблица 7. Возрастные группы для назначения β-блокаторов в детских и общих ОРИТ

Table 7. Age groups for prescription of β-blockers in pediatric and general ICU

Тип ОРИТ	0–30 дней	1–3 года	3–14 лет	15–18 лет	χ ²	Уровень значимости
Детское ОРИТ	10	13	16	11	0,304	p = 0,9593
Общее ОРИТ	6	10	9	7		

мальным значением 1 мг/кг в сутки и наибольшим значением 9 мг/кг в сутки. При использовании метопролола стартовая доза составляет 1 мг/кг, максимальная суточная – 5 мг/кг.

Как в детских, так и в общих ОРИТ респонденты учитывают следующие условия для назначения β-блокаторов: базовый мониторинг (45%), расширенный мониторинг (25%), присутствие в алгорит-

ме лечения нозологической формы (25%). Один из респондентов (5%) использует консультацию узкого специалиста (табл. 8). Связь между используемыми методами мониторинга в детских и общих ОРИТ статистически незначима ($p > 0,05$).

Основными методами мониторинга, используемыми при проведении терапии β-блокаторами, являются: базовый мониторинг – 39,5% и эхо-

Таблица 8. Условия для назначения β-блокаторов

Table 8. Provisions for prescription of β-blockers

Тип ОРИТ	Основной мониторинг	Расширенный мониторинг	Нозология	Другое	χ ²	Уровень значимости
Детское ОРИТ	9 (45,0%)	5 (25%)	5 (25%)	1 (5%)	4,678	p = 0,1969
Общее ОРИТ	10 (83,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0 (0%)		

кардиография (ЭхоКГ) – 32,1% (рис. 2). Причем 9,4% респондентов используют лишь данные базового мониторинга, а сочетание его с ЭхоКГ – 40,6%.

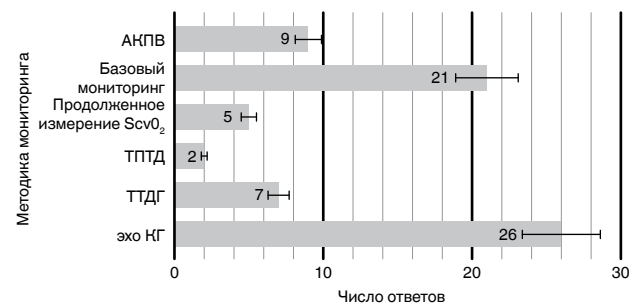


Рис. 2. Используемые виды мониторинга при терапии β-блокаторами (АКПВ – анализ контура пульсовой волны, ТПТД – транспульмональная термодилуция, ТТДГ – трансторакальная доплерография, ЭхоКГ – эхокардиография)

Fig. 2. The types of monitoring used in therapy with β-blockers (AKPV – pulse wave circuit analysis, TPTD – transpulmonary thermomodulation, TTDG – transthoracic dopplerography, EchoCG – echocardiography)

На вопрос «В большинстве случаев (50% и более) вы применяете расширенный мониторинг гемодинамики?» респонденты преимущественно ответили отрицательно (56,3%).

Среди препятствий к назначению β-блокаторов можно выделить следующие: 6 (35,3%) специалистов незнакомы с данными литературы о применении β-блокаторов у детей, аналогичное число респондентов (35,3%) в своей практической деятельности придерживаются инструкции к препаратам данной группы, которые не предусматривают

использования у пациентов младше 18 лет. Среди других причин 5 (29,4%) выделили отсутствие показаний в детской практике, закупок препаратов данной группы в стационаре, а также улучшения исходов критических состояний.

Обсуждение

Несмотря на тот факт, что первые исследования по использованию β-блокаторов в педиатрической практике проводили у детей с кардиальной патологией, по данным кокрейновского обзора, по-прежнему нет достаточных доказательств, чтобы утверждать или отрицать использование β-адреноблокаторов у детей с застойной сердечной недостаточностью или предложить педиатрическую схему дозирования. Однако имеющиеся скудные данные все же свидетельствуют о том, что детям с застойной сердечной недостаточностью лечение β-блокаторами может принести определенную пользу [6]. Из ответов видно, что, по мнению респондентов, непосредственными причинами назначения β-блокаторов могут быть лишь тахикардия и артериальная гипертензия. С нашей точки зрения, наиболее перспективным является применение β-блокаторов у детей с гипердинамическим профилем гемодинамики, являющимся проявлением общего синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, характерного для большого числа критических состояний. Одной из таких клинических моделей является тяжелая ожоговая травма, которая сопровождается выраженным гиперметаболическим ответом с 50-кратным повышением уровней катехоламинов, кортизола и глюкогона в плазме, что приводит к выраженным катаболическим процессам, повышенному расходу энергии в покое и в итоге к полиорганной недоста-

точности. Необходимо отметить, что длительность гиперметаболического ответа может сохраняться в течение 2 лет после травмы [32]. Однако гипердинамический профиль гемодинамики, как прямое показание к назначению β -блокаторов, нашел отражение только в 23,3% ответов. Вместе с тем у детей с тяжелой ожоговой травмой применение пропранолола снижает термогенез, купирует выраженную тахикардию и сокращает энергетические затраты в покое. При снижении частоты сердечных сокращений на 20% наблюдается значительное снижение работы сердца. По нашим данным, использование атенолола, селективного β_1 -блокатора, у детей с тяжелой ожоговой травмой в дозе 4 мг/кг в сутки приводило к снижению и стабилизации частоты сердечных сокращений на 20–25% от исходного (повышенного) уровня и приближало показатели артериального давления, ударного и сердечного индексов, индекса доставки кислорода к возрастным показателям [2]. Применение атенолола является альтернативой использованию пропранолола у пациентов с инфантильными гемангиомами [13].

В эксперименте применение пропранолола демонстрирует улучшение заживления ожоговых ран, снижение местной воспалительной реакции, улучшение реэпителизации, развития грануляционной ткани, синтеза коллагена и ангиогенеза, стимулирование ремоделирования тканей. Таким образом, использование β -блокаторов оказывает благотворное воздействие не только за счет снижения гиперметаболического ответа, но и улучшения заживления глубоких ожоговых ран [29]. Пропранолол способствует предотвращению периферического липолиза, блокируя активацию β_2 -адренергических рецепторов. Использование пропранолола значительно уменьшает жировую инфильтрацию печени, а также увеличивает общую мышечную массу тела [18, 33]. Эффекты β -блокаторов проявляются и на молекулярном, и на клеточном уровне. Исследования D. N. Herndon et al. демонстрируют повышение экспрессии генов, ассоциированных с обменом белка в мышцах, что коррелирует с улучшением общего белкового баланса [17].

Стартовая доза пропранолола у детей с тяжелыми ожогами достаточно высока и, по данным S. Ojeda et al., составляет в среднем для пациентов ранней возрастной группы $5,2 \pm 2,8$ мг/кг в сутки, от 4 до 10 лет – $4,2 \pm 1,8$ мг/кг в сутки, от 11 до 18 лет – $2,9 \pm 1,4$ мг/кг в сутки, без проявлений неблагоприятных эффектов [27]. Наш опрос также демонстрирует достаточно серьезный разброс доз стартовой и поддерживающей терапии при применении β -блокаторов (исключение составил эсмолол, когда респонденты строго придерживались инструкции производителя) с максимальной суточной дозировкой при использовании пропранолола до 9 мг/кг в сутки. С нашей точки зрения, это является оправданным, учитывая выраженные фармакокинетические вариации у препаратов данной группы, причем наибольшую фармакокинетическую из-

менчивость демонстрируют β -блокаторы [5], которые метаболизируются главным образом в печени; процесс опосредован изоферментом цитохрома P450 CYP2D6. В свою очередь межиндивидуальная вариабельность изофермента CYP2D6 обусловлена генетическим полиморфизмом.

По нашему глубокому убеждению, такое отступление от инструкций к лекарственным препаратам в свете новых знаний в области фармакогеномики является обоснованным, но лишь при одном условии – максимальной объективизации показателей гемодинамического профиля. Если при использовании пропранолола у пациента с инфантильной гемангиомой с нормальной возрастной гемодинамикой достаточно измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления и уровня глюкозы [4, 19], то в условиях ОРИТ у детей с тяжелыми травматическими повреждениями, обширными ожогами, сепсисом необходимо использование методов расширенного мониторинга [1, 14, 25].

Как видно из ответов респондентов, частота использования методов расширенного мониторинга как при определении показаний к назначению β -блокаторов, так и при мониторинге лекарственной терапии остается на достаточно низком уровне и в среднем составляет менее 50%.

Работы по расширению показаний для назначения β -блокаторов у взрослых продолжают. Так, в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования изучалось влияние пропранолола на когнитивные функции у пациентов с диагнозом хронического посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Результаты продемонстрировали, что когнитивные функции улучшились после приема пропранолола у пациентов с ПТСР [22].

Идея применения β -блокаторов у пациентов с сепсисом не нова, еще в конце 60-х годов J. L. Berk et al. продемонстрировали статистически значимое увеличение выживаемости при использовании пропранолола при моделировании экспериментального шока у собак [9]. Опубликованные в 2018 г. P. Liu et al. результаты метаанализа на основе пяти рандомизированных клинических исследований по применению эсмолола у пациентов с сепсисом и септическим шоком демонстрируют многообещающие результаты, связанные с повышением выживаемости, снижением ЧСС и уровня тропонина [21].

Все больше исследований, свидетельствующих о повышении показателя выживаемости у взрослых пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), при использовании в комплексной терапии препаратов из группы β -блокаторов [7, 23]. Продемонстрировано сокращение времени пребывания пациентов с ЧМТ в ОРИТ и в стационаре [24]. Экспериментальные исследования по моделированию ЧМТ у свиней показали, что использование пропранолола защищало церебральную ауторегуляцию и уменьшало гибель нейронных клеток гиппокампа за счет ингибирования повышения уровня интерлейкина-6 [8].

Конечно, отсутствие педиатрических таблетированных форм β -блокаторов, в том числе наиболее часто применяемого у детей пропранолола, несет в себе определенные трудности. Так, при лечении детских гемангиом показали эффективность невысокие дозы пропранолола – до 2–3 мг/кг в сутки [19], так что стандартная таблетка 40 мг должна быть разделена на несколько частей. В исследовании A. Casiraghi et al. 20 студентов раздели 70 таблеток пропранолола на четыре части, в результате значительная часть оказалась непригодной для применения или с массой и/или активной концентрацией за пределами требуемого диапазона. В данной ситуации наличие педиатрического раствора пропранолола для перорального приема позволит снизить риск ошибочного дозирования [12].

Во многих странах на текущий момент проблема разрешена выпуском на фармацевтический рынок детской пероральной жидкой формы пропранолола с концентрацией активного вещества 4,28 мг/мл и использованием внутривенных форм пропранолола с концентрацией 1 мг/мл. Данные лекарственные формы одобрены как со стороны (FDA) – управлением по контролю за продуктами и лекарствами США [16], так и агентством Европейского союза, отвечающим за научную оценку, надзор и мониторинг безопасности лекарственных средств (ЕМА) [15]. Однако в Российской Федерации на сегодняшний день они недоступны.

Заключение

Несмотря на тот факт, что β -блокаторы впервые были одобрены для медицинского применения 55 лет назад, клиницисты продолжают сегодня находить новые, ранее неизвестные фармакологические свойства препаратов данной группы, что расширяет горизонт их использования. К сожалению, как следует из результатов опроса, в нашей стране применение β -блокаторов у детей в ОРИТ осуществляется нечасто. Оно зачастую ограничивается крупными кардиохирургическими клиниками, что обусловлено в первую очередь ограничениями, обозначенными в инструкции по применению препаратов, и отсутствием знаний о возможности использования β -блокаторов у детей.

По нашему мнению, β -блокаторы являются одной из наиболее интересных и перспективных фармакологических групп для использования у детей в критическом состоянии, расширение показаний к их применению, появление педиатрических фармакологических форм с подбором адекватной дозы будут способствовать максимальной персонализации проводимой интенсивной терапии.

Необходимо проведение крупных рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, которые определяют эффективность β -блокаторов у детей при различных клинических состояниях.

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. Азовский Д. К., Лекманов А. У. Эффективность расширенного мониторинга у детей с критическими ожогами в остром периоде // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 1. – С. 57–67.
2. Азовский Д. К., Лекманов А. У., Пилютик С. Ф. Применение селективного β_1 -блокатора атенолола у детей с тяжелой ожоговой травмой // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – № 3 (6). – С. 73–80.
3. Козлов И. А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2019. – № 2 (16). – С. 57–66.
4. Кучеров Ю. И., Жиркова Ю. В., Рехвиашвили М. Г. и др. Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – № 4 (11). – С. 46–50.
5. Agesen F. N., Weeke P. E., Tfelt-Hansen P. et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology // *Pharmacol. Res. Perspect.*. – 2019. – № 4 (7). – P. 1–9.
6. Alabed S., Sabouni A., Dakhoul S. et al. Beta-blockers for congestive heart failure in children // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – № 4.
7. Alali A. S., Mukherjee K., McCredie V. A. et al. Beta-blockers and traumatic brain injury // *Ann. Surgery*. – 2017. – № 6 (266). – P. 952–961.
8. Armstead W. M., Vavilala M. S. Propranolol protects cerebral autoregulation and reduces hippocampal neuronal cell death through inhibition of interleukin-6 upregulation after traumatic brain injury in pigs // *Brit. J. Anaesthesia*. – 2019. – July. P. 1–8.
9. Berk J. L., Hagen J. F., Beyer W. H. et al. The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade // *Ann. Surgery*. – 1969. – № 1 (169). – P. 74–81.
10. Black J. W., Stephenson J. S. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide) // *Lancet*. – 1962. – № 7251 (280). – P. 311–314.

REFERENCES

1. Azovskiy D.K., Lekmanov A.U. The efficacy of the advanced monitoring in the acute phase of critical burns in children. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2019, no. 1, pp. 57–67. (In Russ.)
2. Azovskiy D.K., Lekmanov A.U., Pilyutik S.F. Use of selective β_1 -atenolol blocker in children with severe thermal injury. *Rossiyskiy Vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*, 2016, no. 3 (6), pp. 73–80. (In Russ.)
3. Kozlov I.A. Pharmacological cardioprotection: what's new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, no. 2 (16), pp. 57–66. (In Russ.)
4. Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Rekhviashvili M.G. et al. Use of propranolol for treating complicated hemangiomas in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2015, no. 4 (11), pp. 46–50. (In Russ.)
5. Agesen F.N., Weeke P.E., Tfelt-Hansen P. et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 2019, no. 4 (7), pp. 1–9.
6. Alabed S., Sabouni A., Dakhoul S. et al. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no. 4.
7. Alali A.S., Mukherjee K., McCredie V.A. et al. Beta-blockers and traumatic brain injury. *Ann. Surgery*, 2017, no. 6 (266), pp. 952–961.
8. Armstead W.M., Vavilala M.S. Propranolol protects cerebral autoregulation and reduces hippocampal neuronal cell death through inhibition of interleukin-6 upregulation after traumatic brain injury in pigs. *Brit. J. Anaesthesia*, 2019, July, pp. 1–8.
9. Berk J.L., Hagen J.F., Beyer W.H. et al. The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade. *Ann. Surgery*, 1969, no. 1 (169), pp. 74–81.
10. Black J.W., Stephenson J.S. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet*, 1962, no. 7251 (280), pp. 311–314.

11. Byington R. P. Beta-blocker heart attack trial: Design, methods, and baseline results // *Control. Clin. Trials.* - 1984. - № 4 (5). - P. 382-437.
12. Casiraghi A., Musazzi U. M., Franceschini I. et al. Is propranolol compounding from tablet safe for pediatric use? Results from an experimental test // *Minerva Pediatrica.* - 2014. - № 66 (5). - P. 355-362.
13. Dakoutrou M., Alexopoulos A., Miligkos M. et al. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas: comparison with a propranolol group of our centre // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2019. - № 5 (33). - P. e199-e200.
14. Davis A. L., Carcillo J. A., Aneja R. K. et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // *Crit. Care Med.* - 2017. - № 6 (45). - P. 1061-1093.
15. European Medicines Agency Hemangiol: EPAR - Product Information [Electronic resource]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangiol#product-information-section> (дата обращения: 30.01.2020).
16. FDA Approved Drug products with therapeutic equivalence evaluations / FDA, 39th-ed., U.S. Department of Health and Human Services, 2019. 1346 p.
17. Herndon D. N., Dasu M. R. K., Wolfe R. R. et al. Gene expression profiles and protein balance in skeletal muscle of burned children after β -adrenergic blockade // *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabolism.* - 2003. - № 4 (285). - P. E783-E789.
18. Herndon D. N., Hart D. W., Wolf S. E. et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns // *New Engl. J. Med.* - 2001. - № 17 (345). - P. 1223-1229.
19. Léauté-Labrèze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J. et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma // *New Engl. J. Med.* - 2015. - № 8 (372). - P. 735-746.
20. Lichstein E., Morganroth J., Harrist R. et al. Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart attack trial experience // *Circulation.* - 1983. - № 6 Pt. 2 (67). - P. 10-15.
21. Liu P., Wu Q., Tang Y. et al. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies // *Am. J. Emerg. Med.* - 2018. - № 3 (36). - P. 470-474.
22. Mahabir M., Ashbaugh A. R., Saumier D. et al. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder // *J. Affective Disorders.* - 2016. - № 192. - P. 98-103.
23. Mohseni S., Talving P., Thelin E. P. et al. The Effect of β -blockade on Survival After isolated severe traumatic brain injury // *World J. Surgery.* - 2015. - № 8 (39). - P. 2076-2083.
24. Murry J. S., Hoang D. M., Barmparas G. et al. Prospective evaluation of early propranolol after traumatic brain injury // *J. Surg. Research.* - 2016. - № 1 (200). - P. 221-226.
25. Nusmeier A., Hoeven J. G. van der, Lemson J. Cardiac output monitoring in pediatric patients // *Expert. Rev. Med. Devices.* - 2010. - № 4 (7). - P. 503-517.
26. Ogródowczyk M., Dettlaff K., Jelinska A. Beta-blockers: current state of knowledge and perspectives // *Mini-Rev. Med. Chem.* - 2015. - № 1 (16). - P. 40-54.
27. Ojeda S., Blumenthal E., Stevens P. et al. The safety and efficacy of propranolol in reducing the hypermetabolic response in the pediatric burn population // *J. Burn Care Res.* - 2018. - № 6 (39). - P. 963-969.
28. Prichard B. N. C., Gillam P. M. S. Treatment of hypertension with propranolol // *BMJ.* - 1969. - № 5635 (1). - P. 7-16.
29. Romana-Souza B., Nascimento A. P., Monte-Alto-Costa A. Low-dose propranolol improves cutaneous wound healing of burn-injured rats // *Plastic Reconstruc. Sur.* - 2008. - № 6 (122). - P. 1690-1699.
30. Stapleton M. P. Sir James Black and propranolol the role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology // *Texas Heart Institute J.* - 1997. - № 4 (24). - P. 336-342.
31. Stein C. M. β -Adrenergic Receptors Ed. D. Robertson, Academic Press, 2012. 59-61 p.
32. Williams F. N., Herndon D. N. Metabolic and endocrine considerations after burn injury // *Clin. Plastic Surgery.* - 2017. - № 3 (44). - P. 541-553.
33. Williams F. N., Herndon D. N., Kulp G. A., et al. Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children // *Surgery.* - 2011. - № 2 (149). - P. 231-239.
11. Byington R.P. Beta-blocker heart attack trial: Design, methods, and baseline results. *Control Clin. Trials*, 1984, no. 4 (5), pp. 382-437.
12. Casiraghi A., Musazzi U.M., Franceschini I. et al. Is propranolol compounding from tablet safe for pediatric use? Results from an experimental test. *Minerva Pediatrica*, 2014, no. 66 (5), pp. 355-362.
13. Dakoutrou M., Alexopoulos A., Miligkos M. et al. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas: comparison with a propranolol group of our centre. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2019, no. 5 (33), pp. e199-e200.
14. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K. et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit. Care Med.*, 2017, no. 6 (45), pp. 1061-1093.
15. European Medicines Agency Hemangiol: EPAR, Product Information [Electronic resource]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangiol#product-information-section> (Accessed: 30.01.2020).
16. FDA Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. FDA, 39th-ed., U.S., Department of Health and Human Services, 2019, 1346 p.
17. Herndon D.N., Dasu M.R.K., Wolfe R.R. et al. Gene expression profiles and protein balance in skeletal muscle of burned children after β -adrenergic blockade. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabolism*, 2003, no. 4 (285), pp. E783-E789.
18. Herndon D.N., Hart D.W., Wolf S.E. et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *New Engl. J. Med.*, 2001, no. 17 (345), pp. 1223-1229.
19. Léauté-Labrèze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J. et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *New Engl. J. Med.*, 2015, no. 8 (372), pp. 735-746.
20. Lichstein E., Morganroth J., Harrist R. et al. Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation*, 1983, no. 6, Pt. 2 (67), pp. 10-15.
21. Liu P., Wu Q., Tang Y. et al. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am. J. Emerg. Med.*, 2018, no. 3 (36), pp. 470-474.
22. Mahabir M., Ashbaugh A.R., Saumier D. et al. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. *J. Affective Disorders*, 2016, no. 192, pp. 98-103.
23. Mohseni S., Talving P., Thelin E.P. et al. The Effect of β -blockade on Survival After Isolated Severe Traumatic Brain Injury. *World J. Surgery*, 2015, no. 8 (39), pp. 2076-2083.
24. Murry J.S., Hoang D.M., Barmparas G. et al. Prospective evaluation of early propranolol after traumatic brain injury. *J. Surg. Research*, 2016, no. 1 (200), pp. 221-226.
25. Nusmeier A., Hoeven J.G. van der, Lemson J. Cardiac output monitoring in pediatric patients. *Expert. Rev. Med. Devices*, 2010, no. 4 (7), pp. 503-517.
26. Ogródowczyk M., Dettlaff K., Jelinska A. Beta-blockers: current state of knowledge and perspectives. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2015, no. 1 (16), pp. 40-54.
27. Ojeda S., Blumenthal E., Stevens P. et al. The safety and efficacy of propranolol in reducing the hypermetabolic response in the pediatric burn population. *J. Burn Care Res.*, 2018, no. 6 (39), pp. 963-969.
28. Prichard B.N.C., Gillam P.M.S. Treatment of hypertension with propranolol. *BMJ*, 1969, no. 5635 (1), pp. 7-16.
29. Romana-Souza B., Nascimento A.P., Monte-Alto-Costa A. Low-dose propranolol improves cutaneous wound healing of burn-injured rats. *Plastic Reconstruc. Sur.*, 2008, no. 6 (122), pp. 1690-1699.
30. Stapleton M.P. Sir James Black and propranolol the role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Texas Heart Institute J.*, 1997, no. 4 (24), pp. 336-342.
31. Stein C.M. β -Adrenergic Receptors Ed. D. Robertson, Academic Press, 2012, 59-61 p.
32. Williams F.N., Herndon D.N. Metabolic and endocrine considerations after burn injury. *Clin. Plastic Surgery*, 2017, no. 3 (44), pp. 541-553.
33. Williams F.N., Herndon D.N., Kulp G.A., et al. Propranolol decreases cardiac work in a dose-dependent manner in severely burned children. *Surgery*, 2011, no. 2 (149), pp. 231-239.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ»,
123317, Москва, Шмитовский пр., д. 29, кор. 5.
Тел.: +7 (499) 259-38-34.

Азовский Дмитрий Кириллович
доктор медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: azovskiy@dgkb9.ru

Шадчнев Антон Петрович
доктор медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: schadtschnev@gmail.com

Лекманов Андрей Устинович
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Тел.: +7 (499) 256-11-87.
E-mail: aulek@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

G.N. Speransky Children Municipal Clinical Hospital no. 9,
29, Bd. 5, Shmitovsky Rd., Moscow, 123317.
Phone: +7 (499) 259-38-34.

Dmitry K. Azovskiy
Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: azovskiy@dgkb9.ru

Anton P. Shadchnev
Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: schadtschnev@gmail.com

Andrey U. Lekmanov
Pirogov Russian National Research Medical University.
Doctor of Medical Sciences, Professor.
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Phone: +7 (499) 256-11-87.
Email: aulek@rambler.ru



Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1

А. В. ВЛАСЕНКО^{1,2}, Е. А. ЕВДОКИМОВ², Е. П. РОДИОНОВ^{1,2}

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

²ФГОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье в обобщенном виде представлены данные о современных подходах к диагностике, профилактике и лечению тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности различного генеза, в том числе и при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) вследствие бактериальных и вирусных пневмоний. В основу положены данные современных хорошо организованных исследований, анализ международных клинических рекомендаций с высокой степенью доказательности, а также результаты собственных многолетних экспериментальных исследований и клинических наблюдений лечения пациентов с ОРДС различного генеза, в том числе и с вирусными пневмониями 2009–2016–2020 гг. Сформулированы научно обоснованные алгоритмы профилактики, дифференциальной диагностики и персонализированной терапии тяжелой острой дыхательной недостаточности с использованием инновационных медицинских технологий и широкого спектра респираторных методов лечения. Авторы постарались максимально адаптировать конкретные предложения для повседневной клинической практики.

Ключевые слова: тяжелая острая паренхиматозная дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, бактериальная пневмония, вирусная пневмония, COVID-19, респираторная поддержка, искусственная вентиляция легких, нереспираторные методы лечения, фармакологические методы лечения

Для цитирования: Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 61–78. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78

Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1

A. V. VLASENKO^{1,2}, E. A. EVDOKIMOV², E. P. RODIONOV^{1,2}

¹Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review summarizes data on contemporary approaches to diagnosis, prevention and treatment of severe acute parenchymal respiratory failure of various origins including in acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by bacterial and viral pneumonia. It is based on the data of modern properly organized studies, an analysis of international clinical guidelines with a high degree of evidence, as well as the results of many years of own experimental research and clinical observations of treatment of patients with ARDS of various origin, including those with viral pneumonia in 2009–2016–2020. The article states scientifically-based procedures for prevention, differential diagnosis and personalized treatment of severe acute respiratory failure with the use of innovative medical technologies and a wide range of respiratory treatments. The authors did their best to adapt specific proposals for everyday clinical practice.

Key words: severe acute parenchymal respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, bacterial pneumonia, viral pneumonia, COVID-19, respiratory support, mechanical ventilation, non-respiratory treatment methods, pharmacological methods of treatment

For citations: Vlasenko A. V., Evdokimov E. A., Rodionov E. P. Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 61–78. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78

Для корреспонденции:

Власенко Алексей Викторович
E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru

Correspondence:

Aleksey V. Vlasenko
Email: dr.vlasenko67@mail.ru

Тяжелая острая дыхательная недостаточность (ОДН) остается одной из основных проблем современной медицины и реаниматологии, так как является частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью, госпитализации в стационар и в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) представляет наиболее тяжелое проявление ОДН паренхиматозного типа, характеризуется сложными механизмами патогенеза, трудностями своевременной диагностики, тяжелыми нарушениями биомеханики легких и газообмена, частым развитием полиорганной недостаточности (ПОН), большими материальными затратами на лечение и высокой летальностью.

Внебольничная пневмония, как и нозокомиальная, в том числе и вентилятор-ассоциированная,

были и остаются основными причинами развития тяжелой ОДН и высокой летальности у пациентов самых разных контингентов.

В последние два десятилетия в мире становится все более актуальной проблема диагностики и лечения тяжелых пневмоний, вызванных вспышками, эпидемиями и пандемиями различных пневмотропных вирусов, которые приводят к развитию тяжелой острой респираторной инфекции с тяжелой ОДН, а в ряде случаев и к ОРДС.

Любая причина развития ОРДС требует дифференциальной диагностики, дифференцированного и персонализированного лечения. Это касается и выбора методов коррекции гипоксии у конкретного пациента на каждом этапе лечения. Однако общие принципы выбора методов и параметров респираторной поддержки, оптимизации параметров искус-

ственной вентиляции легких (ИВЛ), сочетанного и комбинированного применения нереспираторных и фармакологических методов лечения при паренхиматозной ОДН являются достаточно универсальными.

Понимание патогенеза паренхиматозной ОДН, механизмов формирования патоморфологических изменений в легких, нарушений биомеханики и газообмена при ОРДС, а также принципов своевременной и дифференциальной диагностики позволит эффективно лечить пациентов с ОДН любого генеза. Несомненно, накопление научных данных и опыта лечения пациентов с ОРДС и новыми вирусными инфекциями позволит научно обосновать, разработать и предложить инновационные, более эффективные алгоритмы ранней диагностики и прецизионного лечения тяжелых расстройств дыхания в каждой конкретной клинической ситуации.

Краткая характеристика острого респираторного дистресс-синдрома

ОРДС [МКБ 10 – синдром респираторного расстройства (дистресса) у взрослого (J80)] – это острая форма диффузного повреждения легких, возникающая у пациентов с предрасполагающими факторами риска, ведущая к развитию тяжелой ОДН, часто ПОН, отвечающая следующим критериям:

- начало – от нескольких часов до 7 сут после реализации известного повреждающего фактора или фактора риска;
- двусторонние инфильтраты легких на рентгенограмме, не полностью объясняемые выпотом, коллабированием, лимфаденопатией;
- синдром ОДН, не полностью объясняемый сердечной недостаточностью (СН) или перегрузкой жидкостью.

В зависимости от степени гипоксемии, оцененной на основании отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, выделяют три степени тяжести ОРДС: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст. – легкая; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст. – умеренная; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ мм рт. ст. – тяжелая [1, 9, 38].

Следует отметить целесообразность оценки степени выраженности гипоксемии при положительном конечно-экспираторном давлении (ПДКВ), равном 4–6 см вод. ст., которое может быть реализовано как в условиях спонтанного дыхания, так и неинвазивной (НИВЛ) или ИВЛ [9, 38].

Острый респираторный дистресс-синдром является полиэтиологическим заболеванием, а легкие являются органом-мишенью при многих патологических состояниях. Основные причины развития ОРДС могут быть разделены на две большие негетерогенные группы:

- прямые повреждающие факторы (ОРДС первичный, прямой, легочный) – первичное повреждение легких такими этиологическими факторами, как аспирационный синдром, утопление, вдыхание токсических веществ, легочная инфекция, тупая травма груди и т. д.;
- непрямые повреждающие факторы (ОРДС непрямой, вторичный, внелегочный) – вторичное

повреждение первично интактных легких в результате исходной внелегочной патологии такими этиологическими факторами, как шок, сепсис, травма, кровопотеря, ишемия-реперфузия, гемотрансфузии, отравления, искусственное кровообращение и т. д.

Согласно современным представлениям об этиологических факторах ОРДС целесообразно выделять:

- внебольничную форму ОРДС с легочными и внелегочными повреждающими факторами;
- внутрибольничную или нозокомиальную (ятрогенную) форму ОРДС, обусловленную отрицательными эффектами современных терапевтических технологий, особенно у пациентов в критическом состоянии, получающих в ОРИТ интенсивное лечение [32, 38].

В последние годы установлены и подробно изучены роль так называемых медицинских ятрогенных факторов, их отрицательные эффекты на легкие, которые могут привести к тяжелым нарушениям биомеханики и газообмена. Среди них особенно следует отметить следующие:

- перегрузка жидкостью (гипергидратация легких) вследствие бесконтрольной несбалансированной инфузионной терапии;
- повреждение легких, связанное с ИВЛ (вентилятор-ассоциированное повреждение легких), которое может реализоваться при управляемых инвазивных и вспомогательных неинвазивных методах респираторной поддержки;
- повреждение легких вследствие часто необоснованного применения компонентов крови (посттрансфузионное повреждение легких);
- повреждение легких вследствие внутрибольничной инфекции (внутрибольничная, нозокомиальная, вентилятор-ассоциированная пневмония);
- вторичное повреждение легких на фоне сепсиса, шока, ПОН.

Следует помнить, что каждый из этих факторов, а тем более одновременно несколько из них, могут стать причиной ухудшения биомеханики и газообмена у пациентов с изначально интактными легкими. Своевременное выявление и устранение перечисленных потенциальных факторов риска лежит в основе эффективной профилактики развития внутрибольничного ОРДС, особенно у пациентов в ОРИТ [1, 3, 32].

Анализ причин развития внутрибольничного ОРДС выявил существенную роль фоновых и сопутствующих заболеваний пациентов, а также характер хирургических вмешательств, степень выраженности метаболических расстройств как факторов риска развития дыхательных расстройств у пациентов в стационаре и в ОРИТ: *шок, аспирация, сепсис, пневмония, хирургические вмешательства на аорте, крупных сосудах, позвоночнике; перитонит, панкреонекроз, гиповолемия, ингаляция токсических веществ, утопление, тупая травма груди, злоупотребление алкоголем, ожирение (индекс массы тела > 30), гипоальбуминемия (альбумин плаз-*

мы < 30 г/л), химио- и лучевая терапия, токсические эффекты кислорода [$FiO_2 > 0,35$ (> 4 л/мин)], тахипное ($ЧД > 30$), метаболический ацидоз ($pH < 7,35$), хронический алкоголизм, сахарный диабет.

Важно подчеркнуть, что ряд состояний, характерных для пациентов в ОРИТ, могут стать причинами нарушения оксигенирующей функции легких: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; гиповолемия, гиперволемия; гипотермия, гипертермия; озноб; гипокалиемия, аритмии; метаболический (гиперхлоремический) ацидоз, метаболический алкалоз; болевой синдром, наличие интубационной трубки; психомоторное возбуждение, судороги; нарушение проходимости верхних дыхательных путей (ВДП); гидропневмоторакс; компартмент-синдром; ишемия-реперфузия; торакоабдоминальный асинхронизм; нарушения ритма и глубины дыхания [23, 25, 36, 38].

Особо следует отметить существенную роль правильного выбора методов и параметров респираторной поддержки, так как неправильные настройки респиратора могут стать причиной развития тяжелых повреждений легких, в том числе и в условиях вспомогательной и неинвазивной вентиляции (SILI). Поэтому так важно понимать, индивидуально и адекватно выбирать: режимы респираторной поддержки – полностью контролируемые или вспомогательные; уровень установочного ПДКВ; дыхательный объем (ДО), отношение вдоха к выдоху; величину ауто-ПДКВ; инспираторную поддержку давлением; триггер вдоха и переключения со вдоха на выдох; скорости пикового инспираторного потока; скорость нарастания пикового инспираторного потока [24, 28, 43, 48].

Следует помнить, что рассинхронизация пациента с респиратором как в условиях неинвазивной, так и вспомогательной и инвазивной респираторной поддержки не только ухудшает газообмен, но и является значимой причиной развития повреждения легких. Поэтому необходимы выявление и немедленная коррекция причин асинхронии (пневмоторакс, нарушение проходимости ВДП, гипертермия, неадекватное обезбоживание, реакции на интубационную трубку и др.) [25, 46, 49].

Учитывая существенное клиническое значение факторов риска в развитии повреждения первоначально интактных легких, в основе современной концепции раннего острого повреждения легких (EALI – Early Acute Lung Injury) лежит принцип своевременного выявления, устранения и контроля этих предрасполагающих факторов и неправильных настроек респиратора [24, 25].

Согласно современным представлениям, дифференциальная диагностика разных форм ОРДС и дифференцированное и персонифицированное лечение ОРДС в зависимости от причин его развития, стадии заболевания и характера сопутствующей патологии существенно улучшают результаты лечения пациентов данного контингента [3].

Краткая характеристика вирусных пневмоний

В последние два десятилетия отмечается увеличение частоты развития вспышек, эпидемий и пандемий вирусных инфекций, вызванных пневмотропными штаммами вирусов, приводящими к развитию вирусных пневмоний, осложняющихся развитием тяжелой ОДН и даже ОРДС:

- атипичная вирусная пневмония (тяжелый острый респираторный синдром, Severe acute respiratory syndrome – SARS), 2002 г., эпицентр Китай, летальность 10,5%;
- вирусная инфекция, вызванная штаммом H5N1 (птичий грипп), 2003 г., эпицентр Гонконг, Китай, летальность 52,8%;
- вирусная инфекция, вызванная штаммом H1N1 (свиной грипп), 2009 г., эпицентр Мексика, летальность 4,5%;
- ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome – MERS), 2013 г., Саудовская Аравия, вызванный штаммами коронавирусов, летальность 34,4%;
- вирусная инфекция, вызванная штаммом H1N1 (свиной грипп), 2016 г., разные страны, летальность 2,6–4,2%;
- пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (Corona Virus Disease), 2019 г., эпицентр Китай, провинция Ухань, летальность уточняется.

Основными характеристиками этих вирусных инфекций являются:

- отсутствие специфических клинических признаков по сравнению с обычными острыми респираторными вирусными инфекциями;
- поражение ВДП и легких (возможно и поражение желудочно-кишечного тракта);
- частое развитие пневмонии;
- частое развитие ОДН, требующей госпитализации пациентов в стационар и проведения респираторной терапии;
- частое развитие тяжелой ОДН, требующей проведения неинвазивной ИВЛ или интубации трахеи и проведения ИВЛ;
- развитие ОДН с тяжелыми нарушениями биомеханики легких и газообмена – ОРДС, требующего проведения ИВЛ с адьювантными методами лечения или экстракорпоральной мембранной оксигенации;
- частое развитие ПОН;
- высокая нагрузка на структуры здравоохранения вследствие одновременного поступления большого количества пациентов во время вспышек, эпидемии или пандемии заболевания.

Коронавирусы (CoV) – большое семейство вирусов, которые вызывают заболевания, начиная от обычной простуды и заканчивая более тяжелыми заболеваниями, такими как ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) и тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV).

Новый коронавирус, вызывающий новую коронавирусную инфекцию COVID-19, представляет

собой новый штамм, который ранее не был идентифицирован у людей.

Коронавирусы являются зоонозными, то есть они могут распространяться между животными и людьми. Исследования показали, что SARS-CoV передавался от цветных кошек людям, а MERS-CoV – от верблюдов людям. Несколько известных коронавирусов циркулируют у животных, которые еще не заразили людей [39, 47].

Основные признаки тяжелой острой респираторной инфекции при COVID-19 характеризуются общими респираторными симптомами: лихорадкой, кашлем, часто сухим, непродуктивным, одышкой и диспноэ, миалгиями, слабостью, быстрой утомляемостью. Тяжелая острая респираторная инфекция при COVID-19 может приводить к развитию тяжелой пневмонии, ОРДС, сепсиса, ПОН, летальному исходу.

В период вспышек, эпидемий и пандемий вирусных инфекций одним из принципиальных вопросов является настороженность и своевременное выявление случаев инфицирования. Всех пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией (лихорадка, кашель, ОДН), даже при отсутствии убедительного положительного эпиданамнеза, следует рассматривать потенциально инфицированными COVID-19. Это необходимо для более эффективной стратификации в отношении решения вопроса о госпитализации, начале и выборе методов лечения [39, 42, 47].

Вопросы противоэпидемических и профилактических мероприятий требуют отдельного профессионального освещения. Однако следует отметить основные принципы выявления данного контингента пациентов, к ним должны быть отнесены:

- все пациенты с симптомами ОРВИ (лихорадка, температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и кашель) в течение последних 5–10 дней; отсутствие лихорадки не исключает вирусную инфекцию;
- пациенты с любым острым респираторным заболеванием и наличием тесного контакта с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 за 14 дней (24 сут) до начала заболевания;
- лица, посещавшие страны с неблагоприятной эпидемической обстановкой за 14 дней до появления симптомов;
- лица, работавшие или посещавшие медицинское учреждение, где находились или могли находиться пациенты с инфекцией COVID-19, в течение 14 дней до появления симптомов;
- пациенты при отсутствии признаков тяжелой острой респираторной инфекции, но с наличием контакта с заболевшими, поездок в очаги эпидемии за последние 14 дней или контактов с лицами, посещавшими очаги эпидемии за последние 14 дней, либо если пациент – медицинский работник, который работал с данными пациентами и/или в очаге эпидемии [39, 42, 47].

Для выбора и своевременного начала наиболее эффективной терапевтической стратегии необходимо

стратификация пациентов с ОДН, обусловленной вирусными пневмониями.

Пневмония легкого течения – пациенты с выявленной пневмонией и компенсированной ОДН: а) кашель с мокротой или без мокроты; б) затрудненное дыхание; в) тахипное – частота дыханий (ЧД) в покое более 20 в минуту; г) тахипное у детей (менее 2 месяцев – более 60 в минуту; от 2 до 11 месяцев – более 50 в минуту; от 1 года до 5 лет – более 40 в минуту).

Пневмония среднего течения – основные симптомы у взрослых и подростков: а) лихорадка; б) кашель; в) частота дыхания $> 25\text{--}30$ в минуту; г) затрудненное дыхание; д) кислородная зависимость – $\text{SpO}_2 < 90\%$ при дыхании воздухом; е) изменения на фронтальной рентгенограмме или компьютерной томограмме легких.

Пневмония тяжелого течения – основные симптомы у детей: а) лихорадка; б) кашель; в) тахипное (возраст менее 2 месяцев – частота дыхания ≥ 60 в минуту; от 2 до 11 месяцев – частота дыхания ≥ 50 в минуту; от 1 года до 5 лет – частота дыхания ≥ 40 в минуту); г) затрудненное дыхание, боли в груди; д) цианоз; е) $\text{SpO}_2 < 90\%$ при дыхании воздухом; ж) отказ от еды, воды, вялость, потеря сознания, судороги; з) изменения на фронтальной рентгенограмме или компьютерной томограмме легких [29, 47].

Наиболее тяжелым проявлением дыхательных расстройств при вирусных пневмониях тяжелого течения является ОРДС (см. выше).

Данные литературы и результаты наших клинических наблюдений показали сходные механизмы патогенеза, патоморфологические изменения легких, а также примерно одинаковую эффективность ряда респираторных и адъювантных методов лечения у пациентов с тяжелой внебольничной бактериальной пневмонией, с вирусной пневмонией вследствие АН1N1 и ОРДС, вызванного прямыми повреждающими факторами [3, 10–12, 17–19].

Основные принципы лечения гипоксии

Пациентам с ОДН при подозрении на COVID-19 или при подтвержденном COVID-19 стратегия и тактика респираторной терапии и респираторной поддержки существенно не отличаются от таковых при паренхиматозной ОДН любого генеза (внебольничная бактериальная или вирусная пневмония, внутрибольничная, в том числе и респиратор-ассоциированная пневмония, ОРДС). Стратегия и тактика выбора методов респираторной поддержки и коррекции параметров ИВЛ при тяжелой ОДН, вызванной новой вирусной инфекцией COVID-19, в принципе аналогична таковой при ОРДС, вызванном прямыми повреждающими факторами [3, 9, 11, 13, 22, 29].

Согласно современным представлениям, эффективное лечение ОРДС заключается в выявлении факторов риска развития легочных осложнений, минимизации отрицательных эффектов интенсивной терапии, своевременной диагностике развития ОДН, комплексном и дифференцированном при-

менении современных респираторных, нереспираторных и фармакологических терапевтических технологий, а также в междисциплинарном принципе лечения на всех этапах заболевания [21, 23, 25, 30, 32].

Основные принципы эффективности лечения тяжелой паренхиматозной ОДН различного генеза:

- своевременная дифференциальная диагностика ОДН;
- своевременное выявление и адекватная коррекция факторов риска и предрасполагающих факторов повреждения легких в ОРИТ;
- адекватное лечение ведущих причин развития ОДН;
- рациональное применение неинвазивной ИВЛ;
- реализация принципов щадящей ИВЛ;
- дифференцированное применение респираторных стратегий;
- дифференцированное применение адъювантных методов коррекции гипоксии;
- комплексное лечение пациентов с ОДН – лечение ОДН, это лечение не только легких.

При диагностике ОДН любого генеза целесообразно пользоваться интегральными оценочно-прогностическими шкалами, которые позволяют объективно оценить характер и степень выраженности дыхательных расстройств, риск декомпенсации органной патологии. Действительно, следует помнить, что при развитии ОДН любого генеза существенно увеличиваются риски декомпенсации сопутствующих и фоновых заболеваний, развития органной дисфункции. Поэтому при оценке степени тяжести пневмоний используют разные шкалы (PORT, PTI, CURB-65, CRB-65, SMART-COP, SMRT-CO, NEWS при COVID-19), которые включают различные показатели: выраженность воспалительной реакции, наличие или обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), недостаточности кровообращения (НК), сахарного диабета, неврологического дефицита, пол, возраст, избыточная масса тела, вынужденная гиподинамия и др. [1, 9, 11, 13, 38].

Это позволяет стратифицировать пациентов в отношении решения вопросов о необходимости госпитализации в стационар, начале и выборе стартовой антибактериальной, противовирусной и специфической противовоспалительной терапии, необходимости респираторной поддержки, интубации и начале ИВЛ, профилактики развития и коррекции органной дисфункции.

Лучевая диагностика легких при ОРДС и вирусных пневмониях

Лучевая диагностика органов грудной клетки является неотъемлемым методом ранней и дифференциальной диагностики различных хронических и острых заболеваний легких, специфических процессов в легочной ткани, а также ОРДС и COVID-19.

Действительно, тщательный анализ изменений на фронтальной рентгенограмме легких в совокупности с данными анамнеза и клинической картиной

во многих случаях позволяет поставить правильный диагноз. Ранее нами выявлены специфические особенности изменений на фронтальных рентгенограммах легких при ОРДС, вызванном различными причинами. Так, при прямом ОРДС при манифестации ОДН на фронтальной рентгенограмме выявляются асимметричные очаговые уплотнения, преимущественно расположенные в «зависимых» дорзальных и базальных зонах легких. Тогда как при непрямом ОРДС доминируют симметричные, однородные и диффузные изменения (затемнения), с выраженным снижением пневматизации [3].

Однако компьютерная томография (КТ) легких имеет неоспоримые преимущества по сравнению с рентгенографией. Современные методы КТ позволяют быстро и в ранние сроки выявить специфические особенности изменений легочной ткани, что дает возможность поставить правильный диагноз и начать специфическое лечение. КТ легких позволяет выявить доминирующую причину повреждения легких (ателектазы, отек, гиалиноз, фиброз и т. д.), определить, насколько легкие рекрутабельны, что способствует определению тактики респираторной поддержки [20, 21, 34, 38].

Для уточнения характера и степени повреждения легких всем пациентам с ОРДС, с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19 целесообразно выполнение КТ легких при условии доступности этого метода и транспортабельности пациента. В случаях вирусной пневмонии при выполнении фронтальной рентгенографии легких отмечается существенно более низкая эффективность выявления изменений, чем при КТ. При ОРДС и вирусных пневмониях КТ позволяет:

- выявить патологические изменения в легких (двусторонние полисегментарные инфильтраты) на ранних стадиях заболевания еще до развития признаков ОДН;
- оценить доминирующую причину ОДН (диффузное ателектазирование, гипергидратация, фиброз/гиалиноз и т. д.);
- оценить рекрутабельность легких;
- стратифицировать пациентов в отношении решения вопросов о госпитализации, выборе лечебной тактики и методов респираторной поддержки [29, 39, 42, 47].

В специальной литературе и методических рекомендациях подробно изложены основные дифференциально-диагностические признаки, освещающие характер изменений легких на компьютерной томограмме, характерные для пневмонии, вызванной COVID-19. Следует отметить, что КТ легких имеет неоспоримые преимущества перед рентгенографией при диагностике вирусных пневмоний, так как позволяет выявить специфические изменения легочной ткани на самых ранних стадиях, что невозможно реализовать при стандартной рентгенографии легких.

Важно подчеркнуть, что, кроме вышеотмеченных преимуществ КТ легких при ранней диффе-

ренциальной диагностике ОДН, этот метод также эффективен для выявления особенностей характера повреждения легких при COVID-19. Анализ клинической картины, характера изменений на КТ и особенности нарушений биомеханики легких позволили выявить как минимум два типа ОРДС, вызванных COVID-19.

Так, при сходных высоком внутрилегочном шунте и тяжелой гипоксемии тип 1 ОРДС при COVID-19 характеризуется довольно низким объемом поражения легких (менее 30%) и, соответственно, достаточно хорошей их эластичностью ($Cst. > 60-80$ мл/см H_2O). Тогда как при типе 2 ОРДС на фоне COVID-19 тяжелая гипоксемия сопровождается большим объемом поражения легких (более 40–50%) и существенным снижением их эластичности ($Cst. < 40$ мл/см H_2O) [29].

Таким образом, при ОРДС 1-го типа гипоксемия в большей степени обусловлена перфузионно-вентиляционными нарушениями (в том числе и вследствие нивелирования рефлекса гипоксической легочной вазоконстрикции – эффект Эйлера – Линенштрандта), тогда как при ОРДС 2-го типа нарушение оксигенирующей функции легких в большей степени обусловлено существенным снижением функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких [29]. Соответственно, принципы лечения и выбора респираторной стратегии при разных формах ОРДС на фоне COVID-19 будут различными, о чем будет сказано ниже.

Ряд исследований показал корреляцию между динамикой разрешения вирусной пневмонии и улучшением КТ-картины легких [43, 47].

При отсутствии КТ возможно ультразвуковое исследование легких, которое позволяет выявить пневмоторакс, гидроторакс, гемоторакс, пиоторакс, кисты, буллы, дифференцировать диффузное ателектазирование и интерстициальный и/или альвеолярный отек. Наряду с контролем состояния нижней полой вены и размеров камер сердца, этот метод позволяет быстро и эффективно уточнить причину развития дыхательных расстройств, характер дисгидрий, нарушений системной и легочной кардиогемодинамики.

При решении вопроса о возможности выполнения КТ легких в каждой конкретной клинической ситуации необходимо персональное решение вопроса о рисках/пользе транспортировки пациента. В случаях инфицирования COVID-19 необходимо индивидуальное решение вопроса о возможности выполнения КТ легких с точки зрения рисков инфицирования здоровых пациентов и медицинского персонала, контаминации медицинского оборудования при безусловном выполнении всех принципов противоинфекционной защиты пациента и медперсонала.

Неинвазивная респираторная поддержка

Учитывая, что ОДН при ОРДС и вирусных пневмониях имеет сходные принципиальные механизмы патогенеза (снижение торакопульмональной подат-

ливости, уменьшение ФОЕ, накопление внесосудистой жидкости в легких, ухудшение региональных вентиляционно-перфузионных отношений и рост внутрилегочного шунтирования крови), в случае развития гипоксемии представляется нецелесообразным проведение традиционной оксигенотерапии (через носовые канюли или лицевую маску). Действительно, использование низкочастотной (4–8 л/мин) воздушно-кислородной смеси не позволит эффективно воздействовать на основные механизмы патогенеза ОДН и увеличить оксигенацию артериальной крови при высоком риске повреждения эпителия ВДП и альвеол плохо увлажненным и плохо согретым кислородом. Поэтому при развитии паренхиматозной ОДН и при ОРДС легкой степени любой этиологии целесообразно использовать неинвазивные методы респираторной поддержки (НИВЛ).

Развитие современных медицинских технологий позволило широко внедрить в клиническую практику различные методы НИВЛ. Ее применяют на разных стадиях лечения дыхательной недостаточности различного генеза: для снижения частоты интубации, для лечения в качестве альтернативы инвазивной ИВЛ, на этапе прекращения ИВЛ (возможность более ранней экстубации), после экстубации (снижение частоты реинтубации и возобновления ИВЛ) [15, 27].

Неинвазивная респираторная поддержка позволяет улучшить биомеханику легких и газообмен и снизить работу дыхания пациента. Эти эффекты реализуются за счет применения положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) или непрерывного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) и инспираторной поддержки давлением (PS).

Положительные эффекты ПДКВ (СРАР): увеличение ФОЕ легких и их эластичности, уменьшение регионарных вентиляционно-перфузионных нарушений, улучшение газообмена в легких, снижение работы дыхания пациента, уменьшение транспульмонального давления, снижение отрицательных респираторно-циркуляторных эффектов НИВЛ и/или ИВЛ.

Положительные эффекты поддержки давлением (PS): снижение работы дыхания, купирование торакоабдоминального асинхронизма, уменьшение транспульмонального давления, снижение отрицательных эффектов на кардиогемодинамику.

За счет этих эффектов НИВЛ является эффективной в самых разных клинических ситуациях: при обострении хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ), при рестриктивной ОДН, кардиогенном отеке легких, хронической СН, тупой травме груди, после хирургических вмешательств на легких, в раннем послеоперационном периоде, синдроме гиповентиляции при ожирении, сонном апное и т. д. [15, 23, 40].

Современные респираторные технологии предлагают большой выбор режимов НИВЛ: СРАР, ЕРАР,

PSV, PPS, VS, VTBS, BIPAP, DuoPAP, ICPAP, ASV и т. д. Имеется достаточный выбор приспособлений для соединения респиратора с дыхательными путями пациента: назальные канюли, трахеостомические канюли, назальная маска, лицевая маска, Total face, шлем и т. д. [27, 40]. У пациентов с паренхиматозной ОДН, ОРДС, пневмониями НИВЛ является стартовым методом респираторной поддержки, особенно при непрямом ОРДС.

Основные показания для проведения НИВЛ у пациентов данного контингента: одышка в покое, частота дыхательных движений (ЧДД) $> 25-30$ дых/мин; участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, торакоабдоминальный асинхронизм, гипоксемия – $PaO_2 \leq 60$, $SpO_2 \leq 90\%$ (при $FiO_2 = 0,4-0,5$ или $PaO_2/FiO_2 < 300$ при $FiO_2 = 0,21$, $Qs/Qt \geq 10\%$); гиперкапния – $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст. и/или прогрессивное ее нарастание; гипокапния – $PaCO_2 < 25$ мм рт. ст. и/или прогрессивное ее снижение; $pH < 7,35$ и/или его прогрессивное снижение; повышение сопротивления дыхательных путей (Raw) в $1,5-2,0$ раза выше нормы; тахикардия в покое ($ЧСС > 90$ в минуту); артериальная гипертензия (гипотензия), акроцианоз, цианоз, совокупность перечисленных факторов [15, 27, 40]. Современные респираторные технологии позволяют реализовать различные режимы респираторной поддержки в условиях НИВЛ с широким диапазоном настроек параметров вентиляции у пациентов разного профиля. В ряде клинических ситуаций НИВЛ является эффективной альтернативой ИВЛ.

Преимущества НИВЛ перед ИВЛ: 1) отсутствие осложнений, присущих интубации трахеи и длительному нахождению в ней интубационной трубки; 2) меньшие риски развития респираторных осложнений; 3) меньшие риски развития циркуляторных осложнений; 4) снижение рисков развития нозокомиальных инфекций; 5) уменьшение потребности в медикаментозной седации; 6) возможность контакта с пациентом (возможность более ранней мобилизации пациента); 7) фармакоэкономические преимущества.

При этом следует помнить о многих преимуществах сохранения спонтанного дыхания при респираторной поддержке у пациентов с ОДН различного генеза: профилактика атрофии дыхательной мускулатуры; улучшение регионарных вентиляционно-перфузионных отношений; улучшение кардиогемодинамики, снижение нагрузки на правый желудочек сердца; сохранение кашлевого рефлекса – снижение риска развития респиратор-ассоциированной пневмонии; облегчение процесса отлучения от ИВЛ; сокращение продолжительности респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ [28, 32, 43].

Вместе с тем любые методы НИВЛ не лишены отрицательных эффектов. **Основные недостатки НИВЛ:** 1) необходимость активного сотрудничества медицинского персонала с пациентом; 2) сложности настройки параметров НИВЛ; 3) необходимость

частой коррекции настроек параметров НИВЛ; 4) невозможность реализовать в условиях НИВЛ высокое ПДКВ; 5) невозможность реализовать в условиях НИВЛ высокое инспираторное давление; 6) отсутствие в условиях НИВЛ прямого доступа к дыхательным путям для санации; 7) высокий риск аэрофагии; 8) высокий риск аспирации содержимого полости рта и желудка; 9) мацерация и некрозы кожи в местах прилегания маски; 10) носовые кровотечения; 11) конъюнктивиты; 12) возможность развития гипоксемии при негерметичном соединении маски; 13) неадекватное согревание и увлажнение (кондиционирование) газовой смеси; 14) риски контаминации оборудования, заражения медицинского персонала и пациентов при высококонтагиозных инфекциях [23, 40, 43].

Несмотря на все очевидные преимущества НИВЛ, в ряде клинических ситуаций этот метод никак не сможет заменить ИВЛ. **Абсолютными противопоказаниями** для любых методов НИВЛ являются:

- отсутствие самостоятельного дыхания;
 - отсутствие сознания;
 - $PaO_2/FiO_2 \leq 170$;
 - невозможность реализации НИВЛ (краниофациальная травма, повреждения ВДП, конституциональные особенности);
 - отсутствие кооперации с пациентом.
- Учитывая специфику НИВЛ, ее эффективность может существенно снижаться или реализация этого метода становится невозможной. В частности, это может быть в следующих клинических ситуациях:
- невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания) и высокий риск аспирации;
 - избыточная бронхиальная секреция;
 - нарушения сознания (возбуждение или угнетение сознания);
 - выраженное ожирение;
 - активное кровотечение из желудочно-кишечного тракта;
 - обструкция ВДП;
 - дискомфорт от маски, клаустрофобия;
 - операции на ВДП;
 - тяжелое состояние пациента или его прогрессивное ухудшение (нестабильная гемодинамика, ишемия миокарда, жизнеугрожающие аритмии, тяжелые метаболические нарушения и/или дисгидрии, неконтролируемая артериальная гипертензия) [23, 39, 43].

Важным условием эффективности НИВЛ является тщательное соблюдение методологии ее проведения. Перед началом НИВЛ следует обязательно объяснить пациенту показания для проведения НИВЛ, преимущества метода перед интубацией и ИВЛ, принцип работы аппарата, особенности НИВЛ, необходимость сотрудничества с медперсоналом, важность понимания пациентом смысла и целей проводимой процедуры. Целесообразно использовать респираторы, располагающие всеми современными режимами и параметрами НИВЛ с

возможностью эффективной компенсации утечек, триггерами, работающими в условиях негерметичного контура, мониторингом параметров респираторного паттерна и функций пациента. Необходимо также иметь достаточный выбор масок (назальные, лицевые, шлем и др.) и применять их по показаниям (лицевая при нарастании ДН, назальная при стабильном состоянии и ночью, плохой переносимости лицевой маски, при комбинации методов и т. д.). Следует учитывать индивидуальные анатомические и психологические особенности пациента и использовать комбинацию методов НИВЛ с ВПО, позиционной терапией и т. п. [40, 43].

Следует отметить, что эффективность любого метода НИВЛ в большой степени зависит от правильных стартовых настроек параметров респираторной поддержки. Действительно, в большинстве случаев низкая эффективность НИВЛ, ведущая к интубации трахеи, обусловлена не лимитом терапевтических возможностей этого метода, а неадекватным состоянию пациента выбором параметров респираторного паттерна.

Алгоритм выбора первичных параметров НИВЛ:

- выбрать стартовый уровень ПДКВ – 4–6 см вод. ст.;
- оценить ДО пациента, признаки повышения работы дыхания (одышка, участие вспомогательной мускулатуры, торакоабдоминальный синхронизм и т. д.);
- установить минимальную чувствительность триггера, при которой нет аутотриггирования (–1,5–2,0 см вод. ст. для триггера по давлению; 2–3 л/мин для триггера по потоку);
- подобрать уровень поддержки инспираторного давления (PS, IPAP) индивидуально путем ступенчатого (по 1–2 см вод. ст.) его увеличения с 4–6 см вод. ст. до достижения дыхательного объема, равного 6–8 мл/кг должной массы тела (ДМТ) (расчет ДМТ (кг): мужчины = $50 + 0,91 \times (\text{рост, (см)} - 152,4)$; женщины = $45,5 + 0,91 \times (\text{рост, (см)} - 152,4)$, оценить SpO_2 , ЧД, ДО/ЧД;
- настроить величину ускорения пикового инспираторного потока, адекватную текущему состоянию пациента (соответствующему состоянию его нейрореспираторного драйва – «респираторному запросу» – в соответствии со скоростью вдоха пациента), целесообразно ориентироваться на графический мониторинг дыхания – избегать «поточного голода» и чрезмерно высокой скорости нарастания потока;
- настроить триггер переключения аппарата с вдоха на выдох для обеспечения достаточного ДО и комфорта пациента (целесообразно использовать алгоритм выбора процентного снижения скорости потока от его максимального значения), следует ориентироваться на графический мониторинг дыхания – достигнуть соответствия продолжительности аппаратного вдоха с продолжительностью вдоха пациента;
- установить инспираторную фракцию кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) на ми-

нимальном уровне, который обеспечивает SpO_2 88–95%;

- у пациентов при $\text{SpO}_2 < 88\%$ на фоне $\text{FiO}_2 = 0,3$ постепенно (по 1–2 см вод. ст.) увеличить ПДКВ до 8–12 см вод. ст. при условии переносимости;
- использовать респираторный и кардиогемодинамический мониторинг;
- использовать графический мониторинг НИВЛ;
- ориентироваться на субъективное состояние пациента;
- постоянно корректировать настройки респиратора.

Особенно следует отметить, что начинать настройку параметров НИВЛ следует с постепенного увеличения ПДКВ. Во многих случаях оптимальное ПДКВ позволяет быстро скорректировать дыхательные расстройства.

Поддержку давлением целесообразно использовать при наличии торакоабдоминального асинхронизма и/или $\text{ДО/ЧД} > 105$. Неадекватно подобранные триггер вдоха и выдоха, ускорение пикового инспираторного потока, отношение вдох/выдох могут существенно снизить терапевтическую эффективность НИВЛ.

В большинстве случаев данный алгоритм выбора стартовых настроек НИВЛ позволяет обеспечить ее эффективность и безопасность. Следует помнить, что неправильный выбор любого из этих параметров НИВЛ не позволит реализовать все терапевтические возможности этого метода респираторной поддержки, снизит ее клиническую эффективность и приведет к необходимости интубации трахеи и начала инвазивной управляемой ИВЛ. При этом следует учитывать:

- высокие значения ПДКВ (10–12 см вод. ст. и более) и/или PS 16–18 см вод. ст. и более), несмотря на временное улучшение оксигенации, приводят к дискомфорту пациента и повышают риски развития повреждения легких;
- уменьшение диспноэ, как правило, достигается вскоре после настройки адекватного режима вентиляции, в то время как для коррекции гиперкапнии и/или гипоксемии может потребоваться несколько часов;
- в первые часы НИВЛ должна проводиться в непрерывном режиме;
- контроль показателей газообмена и состояния пациента в первые часы НИВЛ должен проводиться в постоянном режиме;
- далее, после улучшения показателей газообмена, возможно постепенное снижение интенсивности НИВЛ (сначала снижение фракции кислорода, затем величины PS, потом уровня ПДКВ);
- далее, при стабильных показателях газообмена и состояния пациента, возможно проведение НИВЛ сеансами по несколько часов в сутки в зависимости от состояния пациента и переносимости;
- целесообразна комбинация сеансов НИВЛ с сеансами высокопоточной оксигенотерапии;

- при возможности целесообразно использование респираторных тренажеров на всех этапах проведения НИВЛ;
- целесообразно в условиях НИВЛ применение кинезиотерапии и позиционной терапии (в положении на здоровом боку, ортостазе, в про-позиции).

При неправильных настройках параметров респираторной поддержки, даже в условиях НИВЛ, возможно развитие SILI вследствие значительного роста работы дыхания и потребления кислорода, чрезмерного увеличения дыхательного объема, транспульмонального давления и асинхронизма [23, 43].

При начале НИВЛ принципиальным условием является тщательный мониторинг состояния пациента и быстрая (в течение 15–30 мин) оценка эффективности респираторной поддержки, особенно при ОРДС и вирусных пневмониях. При оценке клинической эффективности НИВЛ необходима комплексная оценка состояния пациента. Следует обращать внимание:

- на снижение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 175$;
- отсутствие роста $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$;
- рост PaCO_2 ;
- рост ЧД $> 25\text{--}30$ в минуту или отсутствие снижения ЧД;
- увеличение соотношения ЧД/ДО > 100 ;
- появление или нарастание энцефалопатии;
- десинхронизацию пациента с респиратором;
- появление или нарастание ацидоза;
- ухудшение состояния пациента [15, 23, 31].

Кроме того, возможно снижение эффективности НИВЛ вследствие других объективных причин: неспособности пациента переносить маску вследствие дискомфорта или боли; невозможности обеспечить герметичность маски, больших утечек, неспособности НИВЛ значимо улучшить газообмен или уменьшить диспноэ; невозможности адекватной санации секрета трахеобронхиального дерева и обеспечения адекватной протекции ВДП; развития ишемии миокарда или жизнеугрожающих аритмий; угнетения сознания или развития делирия.

Во всех этих ситуациях показаны незамедлительная интубация трахеи и проведение ИВЛ, а не продолжение коррекции параметров НИВЛ. Следует помнить, что в подобных ситуациях при неэффективности НИВЛ задержка интубации трахеи приводит к увеличению летальности. В большинстве клинических ситуаций первые несколько часов (до суток) НИВЛ являются решающими в плане определения ее эффективности. Однако на всех этапах проведения НИВЛ при появлении любых признаков ее неэффективности следует незамедлительно переходить на инвазивную ИВЛ.

Таким образом, в основе эффективности любого метода НИВЛ лежат знание и соблюдение необходимых условий для реализации НИВЛ, в том числе тщательный отбор пациентов, являющихся кандидатами для НИВЛ, строго соответствующих кри-

териям показаний и противопоказаний для НИВЛ. Наиболее вероятными кандидатами для неинвазивной вентиляции – «респондерами» – являются пациенты с непрямым ОРДС, тупой травмой груди, кардиогенным отеком легких, обострением ХОБЛ и т. д. Уровень сознания пациента должен быть достаточен для эффективного сотрудничества с врачом, выполнения инструкций, минимизации рисков аспирации и аэрофагии. Важно правильно выбрать маску, обеспечив комфортное и герметичное соединение, и индивидуально подобрать стартовые параметры НИВЛ, своевременно их корректировать и тщательно мониторировать показатели функции дыхания, газообмена, кардиогемодинамики, метаболизма, транспорта кислорода и общего состояния пациента. Выполнение данных рекомендаций увеличит клиническую эффективность применения НИВЛ при лечении ОДН.

Высокопоточная оксигенотерапия (ВПО)

Является достаточно новой опцией неинвазивной респираторной поддержки, которая реализуется за счет генерирования высокоскоростного потока кислородно-воздушной смеси [6, 35]. Она существенно превосходит по своим терапевтическим эффектам традиционную низкопоточную оксигенотерапию и имеет ряд преимуществ перед традиционной НИВЛ. При ВПО высокая скорость потока газа (от 30 до 60 л/мин и выше) обеспечивает: 1) большее соответствие «респираторному запросу» патологического нейрореспираторного драйва пациентов с ОДН, 2) минимальное примешивание (разбавление) к газовой-кислородной смеси от респиратора комнатного воздуха и поддержания заданной фракции кислорода, 3) генерирование положительного давления в дыхательных путях (CPAP-like effect), 4) улучшение элиминации CO_2 за счет уменьшения объема анатомического мертвого пространства и улучшения альвеолярной вентиляции (Dead space washout effect), 5) снижение работы дыхания пациента за счет уменьшения сопротивления в ВДП, 6) уменьшение торакоабдоминального асинхронизма, снижение ЧСС, увеличение ДО даже при стабильном PaCO_2 , 7) реализацию положительных респираторных эффектов ВПО без существенных отрицательных эффектов на кардиогемодинамику, 8) адекватное увлажнение и согревание (эффективное кондиционирование) газовой смеси (минимизация повреждения эпителия респираторной системы пациента), 9) лучшую переносимость метода и больший комфорт пациента (по сравнению с НИВЛ – клаустрофобия, аэрофагия, повреждения кожи лица, диспноэ, возможность принятия пищи, общение, уход и т. д.), 10) возможность длительного (сутки и более) непрерывного применения метода [33, 35, 45]. Поэтому при отсутствии показаний для немедленной интубации ВПО может быть использована как стартовый метод респираторной поддержки (перед НИВЛ) при развитии гипоксии на ранних стадиях ОДН и легкой форме ОРДС любой этиологии [6, 33, 35].

В настоящее время отсутствуют четкие протоколы применения ВПО в конкретных клинических ситуациях. Начинать ее следует только после достижения температуры газовой смеси до 37°C. При использовании ВПО возможна пошаговая (по 2–5 л/мин) эскалационная регуляция скорости потока (начиная с 30 л/мин и более) или аналогичная деэскалационная регуляция скорости потока (начиная с 60 л/мин и ниже) в зависимости от переносимости в каждом конкретном клиническом случае. При недостаточной оксигенации после выбора оптимальной скорости потока возможно увеличение фракции кислорода.

Следует отметить, что при легкой и умеренной ОДН целесообразно использовать деэскалационный способ выбора скорости инспираторного потока – начиная с 60 л/мин и с последующим его снижением при возможности, что позволит быстро реализовать возможности этого метода и быстро оценить его эффективность.

Нет убедительных данных о значимых отрицательных эффектах ВПО. У пациентов с ХОБЛ при использовании высоких концентраций кислорода возможно развитие респираторного ацидоза вследствие рефлексорного уменьшения частоты дыхания и дыхательного объема.

При неэффективности применения ВПО (оценка в течение 15–30 мин) возможно применение масочной НИВЛ. Однако при отсутствии эффективности применения любого метода НИВЛ в каждой клинической ситуации необходимо объективно решать вопрос об интубации трахеи и начале ИВЛ. Однако следует понимать, что ВПО не в состоянии реализовать высокое положительное давление в легких (более 2–4 см вод. ст.) даже при высокой скорости потока газа, что существенно ограничивает ее эффективность при нарастании ОДН. Поэтому целесообразно сочетанное использование ВПО с НИВЛ, в том числе одновременно с респираторным шлемом, а также в комбинации с позиционной терапией, в частности с прон-позицией. Результаты наших исследований показали возможность увеличения клинической эффективности при сочетанном применении продолжительных (непрерывно до нескольких суток) сеансов ВПО с короткими (от 30 мин до нескольких часов) сеансами НИВЛ, с респираторными тренажерами, а также сочетание этих методов с прон-позицией и с положением на здоровом боку [4, 6]. Это позволяет дополнять и потенцировать терапевтические возможности данных методов лечения.

Следует также помнить о возможности эффективного применения ВПО при лечебно-диагностических манипуляциях на ВДП и при интубации трахеи в качестве альтернативы высокочастотной осцилляторной респираторной поддержки.

Основные условия эффективности ВПО аналогичны таковым при масочной НИВЛ. Следует отметить, что в условиях ВПО открытый рот пациента снижает его эффективность из-за разгерметизации

ВДП и уменьшения СРАР-like эффекта. Не доказано преимущества ВПО или НИВЛ как стартового метода респираторной поддержки при ОРДС и вирусных пневмониях, а также с позиции контроля перекрестной контаминации при использовании у пациентов с высококонтагиозной инфекцией.

Респираторные тренажеры

Побудительная спирометрия (Incentive Spirometry – IS) является простым, высокоэффективным и малозатратным методом профилактики и лечения дыхательной недостаточности различного генеза, которая реализуется путем применения разных респираторных тренажеров [6, 14, 17]. В настоящее время в клинической практике имеется широкий выбор устройств, позволяющих реализовать эту методологию в различных вариантах. К ним относят дыхание с положительным давлением (Positive Airway Pressure – PAP), дыхание с положительным давлением на выдохе (Positive Expiratory Pressure – PEP), сочетание положительного давления на выдохе и высокочастотной осцилляции легких (Vibratory Positive Expiratory Pressure System – VPEP), интрапульмональную перкуSSIONную вентиляцию (Intrapulmonary Percussive Ventilation – IPV), экстраторакальную механическую перкуSSION путем высокочастотных осцилляций грудной клетки (High Frequency Chest Wall Oscillation – HFCWO) [6, 14].

В основе клинической эффективности побудительной спирометрии лежит эффективная тренировка дыхательной мускулатуры у пациентов разного профиля вне зависимости от причин дыхательной недостаточности, оптимизация кашля, профилактика развития и лечение ателектазов, улучшение элиминации мокроты, поддержание открытыми дыхательных путей, увеличение ФОЕ, профилактика бронхоспазма, повышение эффективности эндобронхиальной химиотерапии. Несомненными преимуществами каждого из перечисленных методов побудительной спирометрии, реализуемых посредством использования любого респираторного тренажера, являются доступность и низкая стоимость устройства, минимизация рисков контаминации при использовании одноразовых тренажеров, простой алгоритм применения, отсутствие необходимости в дополнительном медперсонале, возможность применения самим больным, минимальные материальные затраты, возможность комбинации и сочетанного использования с разными методами респираторной поддержки, эндобронхиальной химиотерапии и позиционной терапии и отсутствие значимых побочных эффектов.

Рациональное применение респираторных тренажеров, особенно в сочетании с любыми методами НИВЛ, на начальном этапе развития ОДН позволяет сократить частоту интубаций трахеи, а на этапе разрешения – сократить частоту реинтубаций [14, 17]. К сожалению, в повседневной практике ОРИТ эти методы используют неоправданно редко, что, несомненно, уменьшает терапевтический по-

тенциал всех используемых методов лечения ОДН на разных стадиях.

Можно заключить, что современные неинвазивные респираторные технологии являются эффективными методами коррекции дыхательных расстройств при ОДН разной этиологии, позволяют существенно сократить частоту интубаций у этих пациентов, сократить продолжительность ИВЛ за счет возможности более ранней их экстубации [14]. Это особенно актуально в условиях массового поступления пациентов с ОДН, вызванной вспышками, эпидемиями и пандемиями вирусных пневмоний, при большой нагрузке на медицинский персонал при дефиците аппаратов ИВЛ. Еще раз следует подчеркнуть целесообразность сочетанного использования любых методов НИВЛ с ВПО и респираторными тренажерами: НИВЛ + ВПО; НИВЛ + респираторные тренажеры; ВПО + респираторные тренажеры; НИВЛ + рекрутмент; НИВЛ + прон-позиция; ВПО + прон-позиция; НИВЛ + сурфактант; НИВЛ + эндобронхиальная химиотерапия; ВПО + эндобронхиальная химиотерапия; другие комбинации методов [6].

Интубация трахеи при ОРДС и вирусных пневмониях

Рациональное применение любых методов НИВЛ, даже в случаях ее неэффективности, позволит обеспечить планируемую, а не экстренную и/или срочную интубацию трахеи с выполнением всех нижеперечисленных условий с минимальными рисками и при отсутствии клинически значимой гипоксии. Кроме универсальных абсолютных вышеперечисленных показаний, для интубации трахеи и в случае неэффективной НИВЛ не следует медлить с выполнением интубации. У пациентов с ОРДС и с вирусными пневмониями отсрочка интубации трахеи ухудшает прогноз.

Абсолютные показания для интубации трахеи и начала ИВЛ: отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ), кома, остановка кровообращения и проведение сердечно-легочной реанимации, патологические типы дыхания (нейрогенное гиперпноэ, гипопноэ, апнейзисы, дыхание Кулсмауля, гаспинг, торакоабдоминальный асинхронизм и т. д.), тяжелая сочетанная травма, тяжелая тупая травма груди, ушиб легких, множественные двусторонние переломы ребер и/или грудины, недренированный пневмо-/гемоторакс, легочное кровотечение, массивная аспирация кровью и т. д., массивная аспирация желудочным содержимым, тяжелое соматическое состояние пациента (шок, массивная кровопотеря, тяжелая гиповолемия, декомпенсированный ацидоз, совокупность факторов) [13].

Общие показания для интубации трахеи у пациентов при проведении НИВЛ: а) сохраняющаяся гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$), несмотря на ВПО или НИВЛ, в том числе при их сочетанном использовании и комбинированном применении с позиционной терапией; б) сохраняющаяся ЧДД $> 30-35$ в минуту на фоне использования этих методов и/или

нарастание тахипноэ; в) появление и/или нарастание торакоабдоминального асинхронизма, г) нарушение сознания, д) увеличение имеющихся и/или появление новых инфильтративных изменений на компьютерной томограмме и фронтальной рентгенограмме легких [11, 13, 17, 27].

При несоблюдении ряда условий рутинная процедура интубации трахеи может привести к ряду немедленных и отсроченных осложнений. Именно поэтому, по возможности, интубация трахеи должна быть плановой процедурой. При экстренных и срочных интубациях, по сравнению с плановыми, значимо возрастает частота эпизодов гипоксии, гиперкапнии, регургитаций, вентилятор-ассоциированных пневмоний, а также количество травматических повреждений ВДП, в том числе фатальных.

Кроме того, интубация должна быть оротрахеальной (назотрахеальной – исключительно при отсутствии возможности выполнения оротрахеальной интубации). Интубация трахеи должна выполняться исключительно в стерильных условиях стерильными инструментами после тщательной санации носоротоглотки антисептиками, с выполнением всего протокола протекции ВДП (с использованием технологии посредством высокопоточной оксигенации). Целесообразно использовать современные интубационные и/или трахеостомические трубки с антимикробным покрытием, с манжетками большого объема и низкого давления (и его контролем в динамике) и каналом для санации надманжеточного пространства. При возникающих трудностях интубации трахеи медицинский персонал должен знать протокол и владеть всеми навыками обеспечения проходимости ВДП. Замена интубационной или трахеостомической трубки должна выполняться в стерильных условиях [13].

Как и интубация трахеи, экстренная или плановая (при ожидаемой ИВЛ более 5–7 сут) трахеостомия должна выполняться также в стерильных условиях (плановая – только в операционной) по принятой в клинике методике (хирургическая или пункционная). Рутинное выполнение фиброоптической бронхоскопии только для санации трахеобронхиального дерева не рекомендуется.

Длительное наличие интубационной или трахеальной трубки и назогастрального зонда (более 10–14 сут) является показанием для своевременно выполнения гастростомии (хирургической или пункционной) [13].

Плановая или экстренная интубация трахеи у пациентов с высококонтагиозными бактериальными или вирусными заболеваниями должна выполняться в соответствии с существующими протоколами противоэпидемической, противoinфекционной и противовирусной защиты персонала и пациентов. В таких ситуациях эта процедура выполняется в специально отведенных для этого медицинских помещениях (специальные боксированные медицинские помещения), с минимальным количеством медицинского персонала, врачом, хорошо владею-

щим этой процедурой с соответствующей противоинфекционной защитой (костюм, очки, респиратор, перчатки), с их последующей соответствующей обработкой и стерилизацией [39, 42, 47, 49].

Высокочастотная осцилляция грудной клетки

Высокочастотная осцилляция грудной клетки является простым, доступным и эффективным вспомогательным методом лечения ОДН различного генеза и степени тяжести на разных стадиях, в условиях спонтанного дыхания, НИВЛ, ИВЛ. Этот метод реализуется посредством простых в управлении и достаточно дешевых устройств, что позволяет не только улучшить клиренс мокроты и оптимизацию кашля, но и улучшить газообмен в легких [17]. Этот метод также целесообразно использовать в сочетании с разными способами НИВЛ, позиционной терапии и др.

Имеется много сообщений о клинической эффективности этого метода у пациентов с ХОБЛ [13]. Результаты наших исследований доказали высокую клиническую эффективность его применения при тяжелой паренхиматозной ОДН как в условиях спонтанного дыхания, так и НИВЛ, и ИВЛ. По нашим данным, применение этого метода позволяет улучшить оксигенирующую функцию легких, уменьшить агрессивность параметров ИВЛ, снизить частоту интубаций трахеи и развития легочных гнойно-септических осложнений, сократить продолжительность респираторной поддержки [6, 11, 13].

Основные принципы проведения искусственной вентиляции легких

В настоящее время не доказано преимущество какого-либо стартового или базового режима ИВЛ при тяжелой рестриктивной или обструктивной ОДН [26, 36]. Следует помнить о немедленных и отсроченных легочных и внелегочных отрицательных эффектах ИВЛ (баротравма, волюмотравма, ателектотравма, биотравма, токсические эффекты высокой фракции кислорода, вентилятор-ассоциированные повреждения легких, трахеобронхит и пневмония, эрготравма), особенно в агрессивных режимах, которые приходится использовать при тяжелых нарушениях биомеханики и газообмена в легких [21, 23, 32].

Концепция щадящей ИВЛ подразумевает реализацию широкого спектра мероприятий: ограничение пикового давления в дыхательных путях, давления плато, транспульмонального давления, дыхательного объема (см. выше), частоты аппаратных дыханий; выбор способа оптимизации ПДКВ (эскалационный или деэскалационный в зависимости от рекрутабельности легких), сохранение спонтанной дыхательной активности пациента (применение вспомогательной ИВЛ), комплексная противоинфекционная защита пациента в условиях ИВЛ, ранняя активизация пациента, мониторинг легочных и внелегочных функций и т. д. [21, 23, 25, 46].

Кроме респираторных, следует помнить и о других отрицательных эффектах ИВЛ, связанных с на-

личием инородного тела в ВДП (интубационной или трахеостомической трубки), риском инфекции, повреждений ВДП, дискомфортом пациента. Важно учитывать отрицательные эффекты на легочную и системную кардиогемодинамику, развитие трофических, тромботических, тромбоэмболических, нутритивных, когнитивных осложнений, задержки жидкости, а также принимать во внимание человеческий фактор (недостаточная квалификация персонала, перегрузки, ошибки и др.) [30, 32]. Поэтому при оптимизации основных параметров респираторного паттерна важно помнить о ряде основных принципов щадящей ИВЛ:

- ограничение пикового давления в дыхательных путях (не более 30–40 см вод. ст.);
- ограничение дыхательного объема (не более 6–8 мл/кг идеальной массы тела);
- ограничение частоты аппаратных вдохов и контроль отношения вдох/выдох (при стартовых настройках избегать появления ауто-ПДКВ);
- ограничение минутного объема вентиляции (минимально необходимого для обеспечения нормокапнии или контролируемой гиперкапнии);
- ограничение скорости пикового инспираторного потока в диапазоне 40–70 л/мин (у взрослых пациентов);
- использование нисходящей формы инспираторного потока;
- ограничение фракции кислорода (минимально необходимая для поддержания достаточной оксигенации артериальной и смешанной венозной крови);
- выбор ПДКВ – в соответствии с концепцией «оптимальное ПДКВ», при котором транспорт кислорода максимальный, и при обязательной оценке рекрутабельности легких;
- при инверсии – отношение вдох/выдох не более 1,5/1, ауто-ПДКВ – не более 50% от ПДКВ_{общ.};
- использование вспомогательных режимов респираторной поддержки;
- ранняя экстубация и перевод пациентов на НИВЛ;

• использование адъювантных – нереспираторных и фармакологических методов лечения ОДН с целью воздействия на разные механизмы патогенеза ОДН и снижения агрессивности параметров ИВЛ.

В связи с этим при тяжелых нарушениях биомеханики и газообмена в легких в условиях ИВЛ целесообразно использовать *консервативную стратегию обеспечения оксигенации* (поддержание минимально-достаточной сатурации артериальной крови от 88 до 95% при максимально щадящих параметрах ИВЛ) и *либеральную стратегию управления CO₂* (поддержание РаСО₂ до 60–70 мм рт. ст. при контроле pH не менее 7,2 – не допускать респираторный ацидоз) при отсутствии повышенного ВЧД, мерцательной аритмии, выраженной легочной гипертензии [16, 23, 25, 32]. В этой ситуации, кроме контроля агрессивности параметров ИВЛ, возможна реализация позитивных эффектов умеренной

гиперкапнии: потенцирование гипоксической легочной вазоконстрикции, угнетение тонуса ВДП, рост сердечного выброса, локальный и системный противовоспалительный эффект, «сдвиг вправо» кривой диссоциации кислорода – гемоглобин.

При реализации принципов щадящей ИВЛ действительно важно использовать вспомогательные режимы ИВЛ, применение которых позволяет: улучшить неравномерное распределение регионарной вентиляции и перфузии в неоднородно поврежденных легких, их биомеханику и газообмен; снизить частоту развития отрицательных респираторных эффектов респираторной поддержки, в том числе на кардиогемодинамику; уменьшить риски развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, сроки применения симпатомиметиков и седативных препаратов, а также продолжительности ИВЛ, времени отлучения от ИВЛ и респираторной поддержки в целом [16, 25, 32].

В рамках реализации этой стратегии необходимо исключить применение наркотических анальгетиков и барбитуратов для седации пациентов и синхронизации с респиратором, рутинное применение миоплегии, максимально ограничить применение наркотических анальгетиков, использовать проводниковые методы обезболивания. При необходимости седации пациентов следует использовать современные препараты для управляемой седации с минимальным влиянием на функцию внешнего дыхания [32, 36, 37, 38].

Для синхронизации же пациента с респиратором целесообразно исключить легочные и внелегочные причины асинхронии (см. выше); использовать вспомогательную ИВЛ; кратковременно использовать седативные препараты и болюсы миорелаксантов; не использовать гипервентиляцию [21, 32, 37].

Для оптимизации вспомогательной ИВЛ, как и при НИВЛ (см. выше), должна производиться тщательная настройка триггера вдоха; триггера переключения вдоха на выдох; скорости пикового инспираторного потока; ускорения пикового инспираторного потока; отношения вдох/выдох; производиться оптимизация ПДКВ (при таком отношении вдох/выдох, когда ауто-ПДКВ = 0) и инверсии отношения вдох/выдох (после оптимизации ПДКВ).

Оптимизация ПДКВ при ИВЛ, так же как и при НИВЛ, является важным аспектом улучшения биомеханики и газообмена в легких. Следует помнить, что при оптимизации ПДКВ важно не столько определение его оптимального значения (сложный подбор и быстрое изменение в каждой конкретной клинической ситуации), сколько выбор способа оптимизации – эскалационный или дезэскалационный. Для этого целесообразно использовать критерии рекрутабельности или нерекрутабельности легких [7, 16, 20, 24, 36].

Легкие рекрутабельны, если доминируют прямые повреждающие факторы в ранней стадии ОРДС (1–5-е сут), если на компьютерной томограмме легких преобладают гомогенные изменения по типу

матового стекла, а на петле «давление – объем» отчетливо выражена точка перегиба; при внутрибрюшном давлении более 15 мм рт. ст.; если имеется значимый прирост ФОЕ при увеличении ПДКВ; при умеренном повышении содержания внесосудистой жидкости в легких (ELWI менее 8 мл/кг идеальной массы тела) и отрицательном транспульмональном давлении на выдохе. В таких ситуациях эффективными будут применение рекрутмента, достаточно высокие значения оптимального ПДКВ, менее эффективным – ИВЛ в прон-позиции, эндобронхиальная химиотерапия.

Легкие нерекрутабельны в поздней стадии ОРДС (фибропролиферация) и если доминируют прямые повреждающие факторы, на компьютерной томограмме легких преобладают неомогенные изменения по типу «консолидации», на петле «давление – объем» отсутствует выраженная точка перегиба, нет внутрибрюшной гипертензии, не имеется существенного прироста ФОЕ при увеличении ПДКВ, есть выраженная гипергидратация легких (ELWI более 12 мл/кг идеальной массы тела), а транспульмональное давление на выдохе положительное. В таких ситуациях более эффективными будут ИВЛ в прон-позиции, эндобронхиальная химиотерапия, дегидратация, эскалационный способ оптимизации ПДКВ, а менее эффективными – рекрутмент, высокое ПДКВ [6, 16, 20, 32]. В подобных случаях более часто развиваются отрицательные респираторно-циркуляторные эффекты высокого ПДКВ вследствие перерастяжения интактных альвеол (баротравма, волюмотравма), больше нарушаются регионарные отношения вентиляция/перфузия, происходят рост давления в малом круге кровообращения и перегрузка правого желудочка [2].

Действительно, легочная гипертензия при тяжелой паренхиматозной ОДН усугубляется ростом давления в легочной артерии при агрессивных параметрах ИВЛ, что ведет к перегрузке правого желудочка, смещению межжелудочковой перегородки «справа налево» и снижению конечно-диастолического объема левого желудочка, снижению УО, МОК, венозного возврата и транспорта кислорода [2]. Следует помнить, что при росте ПДКВ возможно снижение тотального транспорта кислорода даже при росте PaO_2 , и в этой ситуации рост оксигенации может быть обусловлен исключительно негативным гемодинамическим эффектом – снижением внутрилегочного шунтирования крови вследствие снижения сердечного выброса без какого-либо рекрутирования легких [2].

Правожелудочковая недостаточность и дисфункция миокарда при ОРДС в условиях ИВЛ являются частой причиной летальных исходов (до 30%) у этих пациентов, что диктует необходимость использования фармакологической кардиопротекции (селективные легочные вазодилататоры и/или вазоконстрикторы, инодилаторы, левосимендан, фосфокреатин, β -блокаторы и др.). [2, 3, 32]. Поэтому при коррекции параметров ИВЛ и оптимизации ПДКВ

необходим контроль показателей кардиогемодинамики (неинвазивный, инвазивный) и транспорта кислорода.

При тяжелых нарушениях биомеханики легких и газообмена вследствие ОРДС, в том числе и вирусной этиологии, становится еще более актуальным тщательное следование всем вышеперечисленным принципам оптимизации параметров респираторной поддержки.

При этом важно помнить, что легочная гипергидратация (чаще развивается при прямом ОРДС по сравнению с непрямым ОРДС) не только ведет к ухудшению биомеханики и газообмена и является предиктором неблагоприятного исхода, но и снижает клиническую эффективность всех респираторных и адьювантных методов лечения [8, 15, 34]. Именно поэтому рестриктивная стратегия инфузионной терапии при ОРДС ассоциируется с улучшением газообмена и снижением летальности [8, 15, 23]. В условиях транскapulлярной утечки, легочной гипергидратации и ги-поальбуминемии показано пролонгированное введение адекватных доз (не менее 40–60 г/сут) 20%-ного раствора альбумина с контролем жидкостного баланса и применением (по показаниям) диуретиков [9, 38].

При развитии стойкой критической гипоксемии возможно кратковременное применение ИВЛ с высоким ПДКВ, обратным отношением вдох/выдох или APRV (Airway Pressure Release Ventilation) [9, 21, 32]. Не показано применение HFO (High-Frequency Oscillation) вследствие значимого повреждающего влияния на легкие этого метода [44]. Важно понимать, что длительное применение агрессивных параметров ИВЛ неизбежно ведет к повреждению легких и уменьшает потенциал для их последующего восстановления. Поэтому отсутствие эффекта от ИВЛ с высоким ПДКВ (более 16–18 см вод. ст.), давлением плато более 35 см вод. ст., фракцией кислорода более 60 следует рассматривать как показание к дифференцированному применению адьювантных методов лечения (прон-позиция, экзогенные сурфактанты, оксид азота, кортикостероиды, ингибиторы фосфодиэстеразы, кетоконазол, ингибиторы рецепторов эндотелия, гранулоцит-макрофагальный колоний-стимулирующий фактор, N-ацетилцистеин, силвестат и др.) [9, 30, 32, 39].

Достижение приемлемых показателей газообмена на таких параметрах ИВЛ также следует рассматривать в качестве показания для использования нереспираторных и фармакологических методов лечения гипоксии и протекции легких. Действительно, согласно современным представлениям, дифференцированное и комплексное применение нереспираторных и фармакологических методов показано не только для улучшения биомеханики и газообмена, но и для улучшения функционального состояния легких, а также возможности снижения агрессивности ИВЛ [3, 30, 39].

Благодаря развитию медицинских технологий в последние годы в клиническую практику активно внедряются инновационные, так называемые автоматизированные, и интеллектуальные методы респираторной поддержки. Они (PAV, PSVC, ASV, Fully closed loop ventilation, SMC, Noisy Vent. и т. д.) ни в коем случае не заменяют врача и клиническое мышление и не позволяют выбрать «идеальное» режимы и параметры ИВЛ, но дают возможность оценить биомеханику легких, подобрать первичные, наименее повреждающие, параметры, безопасно оптимизировать ПДКВ (P/V-Tool, VRI, FRS-control, EIT и т. д.), постоянно адаптировать ряд параметров ИВЛ (ПДКВ, ЧСС, PS и др.) в процессе ее проведения, безопасно и эффективно осуществлять отлучение пациента от респиратора (контроль индекса Тобинга, INTELLiVENT, PPV, NAVA и т. д.). Оптимизация мониторинга («Интегрированный легочный индекс»; «Анализ респираторной тревоги», INTELLiVENT и т. д.) повышает безопасность пациента в условиях ИВЛ и снижает нагрузку на медицинский персонал [32].

Клиническая эффективность этих респираторных технологий обусловлена научно обоснованными алгоритмами коррекции параметров ИВЛ (реализация стратегии защиты легких), непрерывной эффективной адаптацией респиратора к изменениям респираторного паттерна пациента (оптимальная синхронизация, комфорт пациента, сокращение потребления седативных препаратов, эффективное отлучение от респиратора, сокращение продолжительности ИВЛ), эффективным мониторингом, «дружелюбным интерфейсом», визуализацией ИВЛ (повышение безопасности пациента). Важны также стандартизация лечения (анализ эффективности, обучение медицинского персонала) и снижение нагрузки на медперсонал (уменьшение частоты врачебных ошибок).

В условиях любого метода респираторной поддержки на всех этапах лечения ОДН принципиальным является адекватное кондиционирование газовой смеси – согревания, увлажнения и обеззараживания. Это возможно только путем использования активных теплообменников, антибактериальных и противовирусных фильтров, современных дыхательных контуров [5, 13, 17, 41]. Несоблюдение этих условий неизбежно приведет к повреждению эпителия ВДП и альвеол, повышению частоты развития вентилятор-ассоциированного трахеобронхита (ВАТБ) и вентилятор-ассоциированной пневмонии, снижению эффективности лечения ОДН любого генеза [5, 13, 41].

Согласно современным представлениям, *критериями эффективности ИВЛ* являются не только и не столько улучшение показателей газообмена и/или биомеханики легких, как снижение агрессивности параметров ИВЛ, улучшение баланса кислорода, сокращение продолжительности респираторной поддержки, сокращение продолжительности лечения в ОРИТ, снижение количества осложнений и летальности, связанной с ИВЛ, воз-

возможность сохранить качество жизни после продолжительной ИВЛ.

Прекращение респираторной поддержки

Не менее актуальным вопросом является прекращение респираторной поддержки. Современные инвазивные и неинвазивные респираторные технологии позволяют аргументированно, эффективно и безопасно осуществлять данный процесс. На этом этапе лечения ОДН активное использование НИВЛ и ВПО позволит сократить общую продолжительность респираторной поддержки и частоту реинтубаций. Основными универсальными критериями безопасного отлучения от респиратора пациентов с ОДН различного генеза являются:

- отсутствие отечно-дислокационного синдрома головного мозга и достаточный уровень сознания;
- отсутствие патологических ритмов дыхания;
- полное прекращение действия седативных препаратов, миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание, если таковые применялись;
- восстановление эффективного кашлевого рефлекса;
- стабильная кардиогемодинамика и отсутствие жизнеопасных нарушений ритма;
- отсутствие выраженной гиповолемии, декомпенсированных электролитных и метаболических нарушений;
- отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции);
- полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время прекращения ИВЛ;
- температура менее 38,0°C;
- уменьшение инфильтрации на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме легких;
- адекватная санация имеющихся и отсутствие новых внелегочных гнойно-септических очагов;
- $PaO_2/FiO_2 > 250$; $PvO_2 > 35$ мм рт. ст., $P_{тр.лик.} < 20$ см вод. ст.;
- $C_{стат.} > 40$ мл/см вод. ст., $R < 10$ мбар/л в 1 с;
- индекс Тобина (f/Vt) < 105 , ЖЕЛ ≥ 15 мл/кг [31, 43].

Результаты разных исследований показали, что среди вышеперечисленных наиболее «сильными» критериями начала безопасного снижения респираторной поддержки являются уменьшение и/или разрешение инфильтрации на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме легких, адекватная санация имеющихся и отсутствие новых внелегочных гнойно-септических очагов, $PaO_2/FiO_2 > 300$ мм рт. ст. и индекс Тобина (f/Vt , ЧД/ДО) < 105 [27, 32, 40].

Кроме перечисленных критериев, в каждой конкретной клинической ситуации необходима интегральная клиническая оценка состояния больного, в том числе и с использованием стандартных оценочно-прогностических шкал (APACHE, SOFA, SAPS, Глазго, Мюррея и т.д.) [9, 11, 13, 16, 38]. Следует помнить, что на этапе отлучения от ИВЛ ча-

сто возможно развитие эпизодов гиповентиляции и гиперкапнии, гипоксии, легочных и внелегочных гнойно-септических осложнений. Поэтому на этом этапе респираторной поддержки, как и при развитии ОДН, необходимы применение НИВЛ, ВПО, сочетание сеансов НИВЛ и ВПО, респираторных тренажеров, сочетанное с НИВЛ и ВПО использование позиционной терапии и прочих адъювантных методов лечения, комплексная противоишемическая защита легких и пациента (в том числе и ингаляционное введение антибиотиков и/или противогрибковых препаратов) [5, 13].

Особенно часто сложности встречаются на этапе отлучения от респиратора пациентов с трахеостомической трубкой – канюленосителей. Разгерметизация системы респиратор – пациент в этой ситуации сопровождается существенным повышением работы дыхания, риском развития трахеобронхита, пневмонии, дискомфортом. У этих пациентов методом выбора при отлучении от респиратора является ВПО с применением трахеостомической канюли, которая позволяет эффективно нивелировать все вышеперечисленные проблемы [4].

Процесс деканюляции следует начинать при восстановлении сознания, дыхания, при отсутствии нарушения разделительной функции гортани, локальных, региональных и системных осложнений. Процесс деканюляции должен выполняться поэтапно, с постепенной пошаговой заменой трахеальных канюль большого размера меньшим. Из ОРИТ переводить таких пациентов целесообразно в отоларингологическое отделение под наблюдение лор-врачом с эндоскопическим контролем за состоянием дыхательных путей до и после деканюляции в течение 2–3 нед. и в последующие 2–3 мес. [13].

Принципиальным вопросом эффективности респираторной поддержки и отлучения от респиратора является ранняя реабилитация пациентов данного контингента на всех этапах лечения ОДН и после выписки из стационара.

У всех пациентов с тяжелой ОДН, ОРДС различного генеза, особенно в случаях высококонтагиозных инфекций, представляется целесообразным использование современных респираторов, способных реализовать все современные методы и режимы респираторной поддержки (низкочастотная оксигенотерапия, ВПО, НИВЛ, ИВЛ, автоматизированные и интеллектуальные режимы, графический мониторинг, визуализация и т. д.) [13, 39, 42, 47].

Заключение

При развитии ОДН любой этиологии важна своевременная дифференциальная диагностика с учетом всех предрасполагающих факторов развития дыхательных расстройств. Принципиально важными являются раннее применение НИВЛ – ВПО и/или масочной вентиляции легких с правильными настройками стартовых параметров, сочетанным и

комбинированным использованием разных способов НИВЛ, позиционной и респираторной терапией, респираторными тренажерами и пр.; комплексный мониторинг и тщательная оценка состояния пациента, своевременное решение вопроса о необходимости интубации; проведение инвазивной ИВЛ в соответствии с концепцией щадящей ИВЛ, персонифицированной коррекцией параметров респираторного паттерна, использованием комплексного мониторинга и адьювантной терапии.

Отдельными специальными вопросами являются правильный выбор, своевременное и рациональное применение антибактериальных, противовирусных и специфических противовоспалительных препаратов, освещение которых не входит в задачи настоящей публикации.

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. Авдеев С. Н. Острый респираторный дистресс-синдром // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. VII, № 4. – С. 3-7.
2. Баутин А. Е., Осовских В. В. Острая правожелудочковая недостаточность // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 74-86.
3. Власенко А. В., Голубев А. М., Мороз В. В. и др. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома // *Общая реаниматология*. – 2011. – Т. VII, № 4. – С. 5-14.
4. Власенко А. В., Корякин А. Г., Евдокимов Е. А. Высокопоточная оксигенотерапия при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза: возможности и перспективы // *Неотложная медицина*. – 2017. – № 3. – С. 16-27.
5. Власенко А. В., Корякин А. Г., Евдокимов Е. А., Еремин Д. А. Защита верхних дыхательных путей пациента в условиях респираторной поддержки: современное состояние вопроса // *Медицинский алфавит, Неотложная медицина и кардиология*. – 2019. – Т. 16, № 391. – С. 30-37.
6. Власенко А. В., Корякин А. Г., Родионов Е. П., Евдокимов Е. П. Применение респираторных тренажеров в комплексном лечении острой дыхательной недостаточности // *Вестник интенсивной терапии*. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 85-86.
7. Власенко А. В., Мороз В. В., Яковлев В. Н. и др. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом // *Общая реаниматология*. – 2012. – Т. VIII, № 1. – С. 13-21.
8. Власенко А. В., Павлов Д. П., Кочергина В. В., Мороз В. А. Роль внесосудистой жидкости в легких в патогенезе, диагностике и лечении ОРДС // *Новости анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – № 3. – С. 27-43.
9. Грицан А. И. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // *Анестезиология и реаниматология*. – 2016. – № 61. – С. 62-70.
10. Евдокимов Е. А., Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н. и др. Респираторная поддержка больных вирусной пневмонией // *Медицинский алфавит*. – 2015. – Т. 1. – С. 14-19.
11. Егорова И. Н., Власенко А. В., Мороз В. В., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г. Вентилятор-ассоциированная пневмония: профилактика, диагностика, лечение. Современное состояние вопроса // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. IV, № 1. – С. 79-88.
12. Зайратьянц О. В., Черняев А. Л., Чучалин А. Г. Патоморфология легких при тяжелой форме гриппа А(H1N1) // *Анестезиология и реаниматология*. – 2010. – № 3. – С. 25-29.
13. Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Лескин Г. С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. – СПб.: Медицина, 2004.
14. Козлов И. А., Баландюк А. Е., Кричевский Л. А. Побудительная спирометрия как мера подготовки системы дыхания к искусственной вентиляции легких // *Вестник интенсивной терапии*. – 200. – № 2. – С. 60-63.
15. Марченков Ю. В., Мороз В. В. Неинвазивная вентиляция легких у больных с тяжелой осложненной торакальной травмой // *Пульмонология*. – 2011. – № 2. – С. 5-59.
16. Проценко Д. Н., Ярошецкий А. И., Суворов С. Г. и др. Применение ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: национальное эпидемиологическое исследование «РУВЕНТ» // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 2. – С. 64-72.
1. Avdeev S.N. Acute respiratory distress syndrome. *Consilium Medicum*, 2005, vol. VII, no. 4, pp. 3-7. (In Russ.)
2. Bautin A.E., Osovskikh V.V. Acute right ventricular failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 74-86. (In Russ.)
3. Vlasenko A.V., Golubev A.M., Moroz V.V. et al. Differential treatment of acute respiratory distress syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. VII, no. 4, pp. 5-14. (In Russ.)
4. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Evdokimov E.A. High-flow oxygen therapy in the treatment of acute respiratory failure of various origins: opportunities and prospects. *Neotlozhnaya Meditsina*, 2017, no. 3, pp. 16-27. (In Russ.)
5. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Evdokimov E.A., Eremin D.A. Protection of the patient's upper respiratory tract during respiratory support: the current state of this issue. *Meditsinskiy Alfavit, Neotlozhnaya Meditsina i Kardiologiya*, 2019, vol. 16, no. 391, pp. 30-37. (In Russ.)
6. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Rodionov E.P., Evdokimov E.P. Respiratory exercise machines within comprehensive management of acute respiratory failure. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 85-86. (In Russ.)
7. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. et al. The choice of the method for optimizing PEEP in patients with acute respiratory distress syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2012, vol. VIII, no. 1, pp. 13-21. (In Russ.)
8. Vlasenko A.V., Pavlov D.P., Kochergina V.V., Moroz V.A. The role of extravascular fluid in the lungs in pathogenesis, diagnosis and treatment of ARDS. *Novosti Anesteziologii i Reanimatologii*, 2016, no. 3, pp. 27-43. (In Russ.)
9. Gritsan A.I. et al. Diagnostics and intensive care of acute respiratory distress syndrome. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, no. 61, pp. 62-70. (In Russ.)
10. Evdokimov E.A., Gelfand B.R., Protsenko D.N. et al. Respiratory support in viral pneumonia patients. *Meditsinsky Alfavit*. 2015, vol. 1, pp. 14-19. (In Russ.)
11. Egorova I.N., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseev V.G. Ventilator-associated pneumonia: prevention, diagnostics, prevention, and treatment. The current state of this issue. *Obschaya Reanimatologiya*, 2010, vol. IV, no. 1, pp. 79-88. (In Russ.)
12. Zayratyants O.V., Chernyaev A.L., Chuchalin A.G. Pathomorphology of the lungs in severe influenza A (H1N1). *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2010, no. 3, pp. 25-29. (In Russ.)
13. Kassil V.L., Vyzhigina M.A., Leskin G.S. *Iskusstvennaya i vspomogatel'naya ventilyatsiya lyogkikh*. [Artificial and auxiliary pulmonary ventilation]. St. Petersburg, Meditsina Publ., 2004.
14. Kozlov I.A., Balandyuk A.E., Krichevskiy L.A. Incentive spirometry as a measure of preparing the respiratory system for mechanical ventilation. *Vestnik. Intensivnoy Terapii*, 200, no. 2, pp. 60-63. (In Russ.)
15. Marchenkov Yu.V., Moroz V.V. Non-invasive ventilation in patients with severe complicated thoracic trauma. *Pulmonologiya*, 2011, no. 2, pp. 5-59. (In Russ.)
16. Protsenko D.N., Yaroshetskiy A.I., Suvorov S.G. et al. The use of mechanical ventilation in resuscitation and intensive care units of Russia: the national epidemiological study of RUVENT. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2012, no. 2, pp. 64-72. (In Russ.)

17. Респираторная медицина. Руководство / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. – ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 257 с.
18. Хромачева Н. О., Фот Е. В., Кузков В. В., Киров М. Ю. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме под контролем вольюметрического мониторинга гемодинамики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 6-15. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15>.
19. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Этиология, патогенез и патологическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 5. – С. 13-16.
20. Ярошецкий А. И., Проценко Д. Н., Бойцов П. В. и др. Оптимальное положительное конечно-эксираторное давление при ОРДС у больных гриппом А(H1N1) – баланс между максимумом конечно-эксираторного объема и минимумом перераздувания альвеол // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 425-432.
21. Amato M. B., Barbas C. S., Medeiros D. M. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 338. – P. 347-354.
22. Bein B., Bachmann M., Huggett S., Wegermann P. SARS CoV-2/COVID-19: evidence-based recommendation on diagnosis and therapy // *Anesthesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 257-265. doi: 10.1055/a-1146-8674. Epub. 2020 Apr. 9.
23. Bellani G. et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – № 195. – P. 67-77.
24. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis // *JAMA.* – 2010. – № 303. – P. 865-873.
25. Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – № 195. – P. 438-442.
26. Burns K. E. A., Adhikari N. K. J., Slutsky A. S. et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis // *PloS One.* – 2011. – № 6. – P. e14623.
27. Correa T. D. et al. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2015. – № 144. – P. 15-25.
28. Gama de Abreu M., Guldner A., Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2012. – № 25. – P. 148-155.
29. Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? // *Crit. Care.* – 2020. – № 24. – P. 154. Published online 2020 Apr. 16.
30. Duggal A., Ganapathy A., Ratnapalan M., Adhikari N. K. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review // *Minerva Anesthesiol.* – 2015. – № 81. – P. 567-588.
31. Ergon B., Nasilowski J., Winck J. C. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? // *Eur. Respiratory Rev.* – 2018. – № 148. – P. 27-35.
32. Fan E., Needham D. M., Stewart T. E. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *JAMA.* – 2015. – № 294. – P. 2889-2896.
33. Frat Jean-Pierre et al. High-Flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure // *New Eng. J. Med.* – 2015. – № 372. – P. 2185-2196.
34. Kuzkov V. V., Suborov E. V., Kirov M. Y. et al. Radiographic lung density assessed by computed tomography is associated with extravascular lung water content // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 1018-1026.
35. Masclans J. R., Pérez-Terán P., Roca O. The role of high-flow oxygen therapy in acute respiratory failure // *Med. Intensiva.* – 2015. – № 39. – P. 505-515.
36. Nierman G. F. et al. Personalizing Mechanical Ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI) // *Intens. Care Med. Experimental.* – 2017. – № 5. – P. 16-21.
37. Papazian L., Forel J. M., Gacouin A. et al. ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 363. – P. 1107-1116.
38. Ranieri V. M., Rubenfeld G. D., Thompson B. T. et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // *JAMA.* – 2012. – № 307. – P. 2526-2533.
39. Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan N. et al. COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among
17. *Pespiratornaya meditsina. Rukovodstvo.* [Respiratory medicine. Guidelines]. A.G. Chuchalin, eds., GEOTAR-Media Publ., 2007, 257 p.
18. Khromacheva N.O., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Targeted dehydration therapy for sepsis and acute respiratory distress syndrome under the control of volumetric hemodynamic monitoring. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 6, pp. 6-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15>.
19. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Etiology, pathogenesis and pathological anatomy of diffuse alveolar damage. *Obschaya Reanimatologiya*, 2005, vol. 1, no. 5, pp. 13-16. (In Russ.)
20. Yaroshetskiy A.I., Protsenko D.N., Boytsov P.V., et al. The optimal positive end-expiratory pressure in ARDS in patients with influenza A (H1N1) is the balance between the maximum of the end-expiratory volume and the minimum of over-inflation of alveoli. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, vol. 61, no. 6, pp. 425-432. (In Russ.)
21. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1998, no. 338, pp. 347-354.
22. Bein B., Bachmann M., Huggett S., Wegermann P. SARS CoV-2/COVID-19: evidence-based recommendation on diagnosis and therapy. *Anesthesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*, 2020, vol. 55, no. 4, pp. 257-265. doi: 10.1055/a-1146-8674. Epub. 2020 Apr. 9.
23. Bellani G. et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, no. 195, pp. 67-77.
24. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2010, no. 303, pp. 865-873.
25. Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, no. 195, pp. 438-442.
26. Burns K.E.A., Adhikari N.K.J., Slutsky A.S. et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 2011, no. 6, pp. e14623.
27. Correa T.D. et al. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2015, no. 144, pp. 15-25.
28. Gama de Abreu M., Guldner A., Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2012, no. 25, pp. 148-155.
29. Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit. Care*, 2020, no. 24, pp. 154. Published online 2020 Apr. 16.
30. Duggal A., Ganapathy A., Ratnapalan M., Adhikari N.K. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review. *Minerva Anesthesiol.*, 2015, no. 81, pp. 567-588.
31. Ergon B., Nasilowski J., Winck J.C. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? *Eur. Respiratory Rev.*, 2018, no. 148, pp. 27-35.
32. Fan E., Needham D.M., Stewart T.E. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 2015, no. 294, pp. 2889-2896.
33. Frat Jean-Pierre et al. High-Flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *New Eng. J. Med.*, 2015, no. 372, pp. 2185-2196.
34. Kuzkov V.V., Suborov E.V., Kirov M.Y. et al. Radiographic lung density assessed by computed tomography is associated with extravascular lung water content. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2010, vol. 54, no. 8, pp. 1018-1026.
35. Masclans J.R., Pérez-Terán P., Roca O. The role of high-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Med. Intensiva*, 2015, no. 39, pp. 505-515.
36. Nierman G.F. et al. Personalizing Mechanical Ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). *Intens. Care Med. Experimental.*, 2017, no. 5, pp. 16-21.
37. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2010, no. 363, pp. 1107-1116.
38. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012, no. 307, pp. 2526-2533.
39. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan N. et al. COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among

5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // JAMA. Published online April 22, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

40. Rochwerf B. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure // Eur. Respir. J. - 2017. - № 50. - P. 17-25.
41. Rodriguez A. M. E. et al. Clinical review: Humidifiers during non-invasive ventilation - key topics and practical implications // Crit. care. - 2012. - № 16. - P. 21-27.
42. Saglietto A., D'Ascenzo F., Zoccai G. B. et al. COVID-19 in Europe: the Italian lesson Lancet. - 2020, Mar 24 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30690-5 Epub ahead of print.
43. Scala R., Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? // Eur. Respir. Rev. - 2018. - № 27. - P. 18-29.
44. Sud S., Sud M., Friedrich J. O. et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis // BMJ 2010. - № 340. - P. c2327.
45. Thille A. W. et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation during the weaning period after extubation in ICU: the prospective randomised controlled HIGH-WEAN protocol // BMJ. - 2018. - № 8. - P. 23-27.
46. Tonetti T. et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention // Ann. Translat. Med. - 2017. - № 5. - P. 286-272.
47. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir. Med. - 2020. - P. 3079-3085. doi: 10.1016/S2213-2600.
48. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N. et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury // Crit. Care Med. - 2012. - № 40. - P. 1578-1585.
49. Zarefopoulos N., Lagadinou V., Karela A. et al. Intubation and mechanical ventilation of patients with COVID-19: what should we tell them? // Monaldi Arch. Chest. Dis. - 2020. - Vol. 90, № 1. doi: 10.4081/monaldi. 2020. 1296.

5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA, Published online April 22, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

40. Rochwerf B. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur. Respir. J., 2017, no. 50, pp. 17-25.
41. Rodriguez A.M.E. et al. Clinical review: Humidifiers during non-invasive ventilation - key topics and practical implications. Crit. Care, 2012, no. 16, pp. 21-27.
42. Saglietto A., D'Ascenzo F., Zoccai G.B. et al. COVID-19 in Europe: the Italian lesson Lancet. 2020, Mar 24 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30690-5 Epub ahead of print.
43. Scala R., Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? Eur. Respir. Rev., 2018, no. 27, pp. 18-29.
44. Sud S., Sud M., Friedrich J.O. et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. BMJ, 2010, no. 340, pp. c2327.
45. Thille A.W. et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation during the weaning period after extubation in ICU: the prospective randomised controlled HIGH-WEAN protocol. BMJ, 2018, no. 8, pp. 23-27.
46. Tonetti T. et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. Ann. Translat. Med., 2017, no. 5, pp. 286-272.
47. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir. Med., 2020, pp. 3079-3085. doi: 10.1016/S2213-2600.
48. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N. et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. Crit. Care Med., 2012, no. 40, pp. 1578-1585.
49. Zarefopoulos N., Lagadinou V., Karela A. et al. Intubation and mechanical ventilation of patients with COVID-19: what should we tell them? Monaldi Arch. Chest Dis., 2020, vol. 90, no. 1, doi: 10.4081/monaldi. 2020. 1296.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 125171, Москва, Ленинградское ш., д. 6.

Власенко Алексей Викторович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и неотложной
медицины.

Евдокимов Евгений Александрович

доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой анестезиологии и неотложной
медицины.

Родионов Евгений Петрович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии и неотложной медицины.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
6, Leningradskoye Ave.,
Moscow, 125171.

Aleksey V. Vlasenko

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Evgeniy A. Evdokimov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive
Care Department.

Evgeniy P. Rodionov

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



Предоперационная подготовка к анестезии у детей

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ, К. В. ПШЕНИСНОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель: отразить особенности предоперационной подготовки к анестезии детей старше месяца, которая имеет существенные отличия от взрослой практики. Особое внимание уделено обеспечению психологического комфорта ребенка, сбору анамнеза и физикальному обследованию, позволяющему оценить физический статус пациента, наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска нарушения проходимости дыхательных путей во время анестезии. Продемонстрированы основные принципы оценки риска анестезии у детей, представлены современные шкалы, которые используются с этой целью. Рассмотрены возможные осложнения анестезии при наличии у ребенка сопутствующей наследственной патологии. Отдельные разделы статьи посвящены предоперационному голоданию, проблеме выбора премедикации, особенностям предоперационной подготовки при острых респираторных инфекциях и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости.

Ключевые слова: предоперационная подготовка, анестезия, премедикация, предоперационное голодание, дети

Для цитирования: Александрович Ю. С., Пшениснот К. В. Предоперационная подготовка к анестезии у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 79-94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94

Pre-operative preparation to anesthesia in children

YU. S. ALEKSANDROVICH, K. V. PSHENISNOV

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

ABSTRACT

The objective: the article is devoted to specific parameters of pre-operative preparation for anesthesia in children above 1 month old which is significantly different from adult practice. Special attention is paid to ensuring the psychological comfort of the child, collecting history and physical examination, which allows to assess the physical status of the patient, concomitant diseases and risk factors of airway obstruction during anesthesia. The article presents basic principles of anesthesia risk assessment in children and modern scales used for this purpose. It describes possible complications of anesthesia due to concurrent hereditary pathology in the child. Special parts of the article are devoted to pre-operative starvation, the problem of choice of premedication, specific pre-operative management in case of acute respiratory infections and acute surgical diseases of the abdomen.

Key words: pre-operative preparation, anesthesia, premedication, pre-operative starvation, children

For citations: Aleksandrovich Yu. S., Pshenisnov K. V. Pre-operative preparation to anesthesia in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 79-94. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94

Для корреспонденции:
Александрович Юрий Станиславович
E-mail: Jalex1963@mail.ru

Correspondence:
Yury S. Aleksandrovich
Email: Jalex1963@mail.ru

Предоперационная подготовка является важным подготовительным этапом для эффективного анестезиологического обеспечения хирургического лечения ребенка [2, 13, 23]. Время, затраченное на предоперационную оценку, может варьировать от нескольких десятков минут у соматически здоровых детей до часов и даже дней у пациентов с коморбидными состояниями, которым предстоит обширное хирургическое вмешательство.

На основании предоперационного осмотра анестезиолог должен ответить на три основных вопроса:

- возможно ли выполнение предполагаемого оперативного вмешательства у данного ребенка;
- имеются ли у ребенка заболевания или нарушения, которые должны быть скорректированы в предоперационном периоде;
- какой метод анестезии будет наиболее подходящим в данной ситуации.

Несмотря на то что до настоящего времени не существует единой схемы предоперационной оценки детей, которая была бы приемлема в любом учреждении, следует выделить ряд мероприятий, выполнение которых является обязательным.

Основные мероприятия, выполняемые анестезиологом в предоперационном периоде:

- беседа с ребенком и/или его родителями (законными представителями);
- установление психологического контакта с ребенком, его родителями (законными представителями);
- сбор анамнеза;
- физикальное обследование ребенка;
- оценка данных лабораторных и инструментальных методов обследования;
- назначение при необходимости дополнительных лабораторных и инструментальных исследований и консультаций;
- изучение плана планируемой хирургической процедуры;
- оценка анестезиологического риска (прогнозирование побочных эффектов и осложнений);
- информирование ребенка и/или его родителей о предполагаемом анестезиологическом обеспечении и получение информированного согласия на проведение анестезии;
- составление плана премедикации и анестезии;

- оформление врачом – анестезиологом-реаниматологом заключения в медицинской документации по результатам осмотров ребенка.

Сроки предоперационной оценки детей регламентированы приказом Минздрава России от 12.11.2012 г. № 909н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология». Дети должны быть осмотрены врачом – анестезиологом-реаниматологом перед плановым хирургическим вмешательством не позднее чем за сутки до предполагаемой операции, а в случае экстренного вмешательства – сразу после принятия решения о необходимости его выполнения. Перед проведением анестезии дети повторно осматриваются врачом – анестезиологом-реаниматологом.

Особо следует отметить, что предоперационная оценка должна предшествовать любому назначению лабораторных и инструментальных исследований, чтобы оградить ребенка от ненужных исследований.

Беседа с ребенком. Встречу с ребенком следует проводить в дружественной для него обстановке, в которой он чувствует себя комфортно [14, 23]. Анестезиолог должен знать основные этапы психологического развития ребенка, понимая, что для каждого возраста характерна определенная специфика (табл. 1).

Важно установить не только вербальный, но и зрительный контакт, поэтому, общаясь с ребенком, следует находиться на уровне его глаз. Ребенок должен понимать, что общаются не только с его родителями, но и с ним, и он является полноправным участником общения.

Анестезиолог должен оценить, насколько интерактивен ребенок, присуще ли ему чувство тревоги, которая может вызвать затруднения при индукции анестезии.

Не следует давать ребенку невыполнимых обещаний. Оптимальна госпитализация ребенка с кем-то из родителей, лучше с мамой. Это первые и очень простые шаги в налаживании отношений с ребенком, которые позволяют успешно провести индукцию анестезии.

Сбор анамнеза. При сборе анамнеза необходимо обязательно выяснить:

- особенности течения беременности и родов (недоношенность, гестационный возраст при рождении, наличие заболеваний, потребовавших лечения в отделении реанимации новорожденных). Дети с низким гестационным возрастом при рождении представляют собой сложную гетерогенную группу, в данном случае требуется индивидуальная оценка риска. Факторы, которые следует учитывать анестезиологу, включают апноэ, хронические заболевания легких, продолжительность кислородной зависимости, неврологическую патологию и анемию (гемоглобин < 100 г/л);
- особенности физического и психического развития ребенка,
- предыдущие госпитализации, оперативные вмешательства и анестезии с детальным выяснением осложнений и трудностей анестезии (сложный венозный доступ, трудная интубация, послеоперационная тошнота и рвота, боль в послеоперационном периоде, реакции на препараты, используемые для анестезии и на препараты крови);
- семейный анамнез [были ли осложнения анестезии у родственников, наличие заболеваний мышечной системы, злокачественной гипертермии, дефицита псевдохолинэстеразы, нарушений свертывания крови (гемофилия, болезнь Виллебранда), нарушений ритма сердца (синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, синдром удлиненного QT-интервала, синдром Бругада), метаболических заболеваний (порфирия)];
- аллергические реакции на пищу, медикаменты, латекс;
- частые простудные заболевания (более 4 раз в год);
- наличие хронических заболеваний (бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия, эпилепсия, сахарный диабет, онкологические заболевания, врожденный порок сердца, заболевания соединительной ткани);
- проводится ли ребенку в настоящее время медикаментозная терапия (глюкокортикоиды, противосудорожные и седативные препараты, препараты инсулина);

Таблица 1. Основные этапы психологического развития ребенка

Table 1. Main stages of the child psychological development

Возраст	Особенности психологического развития
Менее 9 месяцев	Дети хорошо реагируют на посторонних и легко контактируют с ними
1–3 года	Дети привязаны к родителям и проявляют тревожность при расставании с ними. Возможны поведенческие реакции не только во время индукции, но и в послеоперационном периоде
3–6 лет	Дети воспринимают информацию в буквальном смысле. Не следует употреблять переносные значения слов. Старайтесь простыми, доступными ребенку словами объяснить суть предстоящей ему процедуры, что может снизить послеоперационную тревожность
7–12 лет	Дети самостоятельно рассуждают, анализируют и делают выводы, хотя и не всегда способны понимать гипотетические концепции. Ребенка легко вовлечь в происходящие процессы, сделать активным участником индукции анестезии (например, попросить держать маску)
Подростки	Ребенок начинает чувствовать себя взрослым и хочет, чтобы это признавали окружающие. Для уменьшения тревожности важно продемонстрировать подростку внимание к его мнению

- когда прививался в последний раз.
- Гипертермия или острое заболевание после недавней иммунизации могут существенно осложнить течение послеоперационного периода. Такие симптомы могут возникать до 2 дней после использования неактивных вакцин и через 3 нед. после ослабленных вакцин, таких как «Приорикс» (живая комбинированная аттенуированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи). Хотя абсолютных противопоказаний к анестезии после вакцинации нет, целесообразно отложить рутинную операцию в течение 48 ч после иммунизации неактивными вакцинами и быть готовым отложить операцию в течение 3 нед. использования живых вакцин, если ребенок нездоров;
- имеется ли склонность к кровотечениям;
 - нет ли в настоящее время простуды или других инфекционных заболеваний.

Плановые операции выполняют только после истечения инкубационного периода. В табл. 2 представлен инкубационный период основных детских инфекций [4, 8].

Таблица 2. Инкубационный период при инфекционных заболеваниях у детей

Table 2. The incubation period of infectious diseases in children

Инфекционное заболевание	Инкубационный период, дни
Скарлатина	2–7
Дифтерия	2–7
Менингит	4–7
Коклюш	3–14
Столбняк	8–16
Краснуха	8–21
Корь	9–21
Ветряная оспа	14–20
Эпидемический паротит	14–21
Вирусный гепатит А	15–45

Пациентам подросткового возраста следует задать вопросы о курении, употреблении алкоголя и наркотиков. У девочек-подростков необходимо спросить о возможной беременности. Эти вопросы лучше задавать наедине, так как присутствие родителей может повлиять на ответы.

Во время сбора анамнеза анестезиолог должен ознакомиться со всеми медицинскими документами ребенка (амбулаторная карта, предыдущие анестезиологические карты, выписки из предыдущих госпитализаций и др.).

Физикальное обследование. Большинство детей находятся в хорошей форме и не требуют комплексного физикального обследования, однако оценка массы тела, дыхательных путей и кардиореспираторного статуса являются крайне важными. При осмотре анестезиологом реакция ребенка может предсказать, наладится ли их сотрудничество в дальнейшем.

- Внешний осмотр (цвет кожи и слизистых оболочек, степень открывания рта, размер нижней челюсти, шеи, наличие шатающихся зубов, миндалины). Оценка формы лица позволяет выявить возможные трудности при интубации.
- С целью прогнозирования трудной интубации целесообразно выполнить ряд тестов, среди которых чаще всего используется тест Маллампа-ти [24] (рис.).

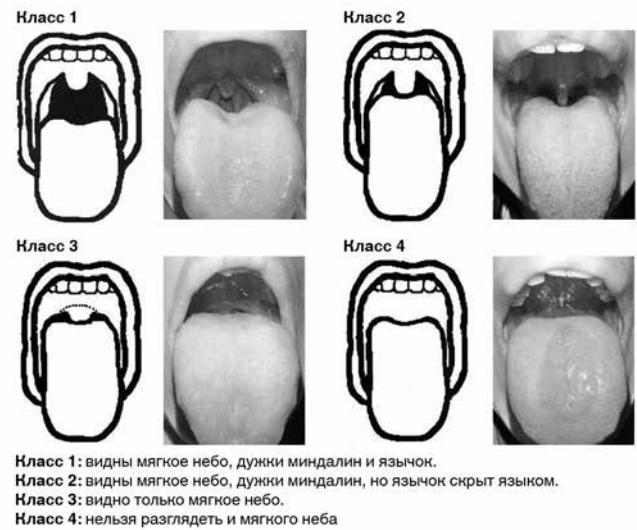


Рис. Тест Маллампа-ти

Fig. Mallampati score

Среди заболеваний и состояний, при которых может быть затруднена интубация трахеи, в большинстве случаев в клинической практике встречаются следующие.

1. Травмы: переломы нижней челюсти и шейных позвонков.
 2. Инфекции: эпиглоттит, периодонтит, инфекция мягких тканей лица.
 3. Эндокринные заболевания: тимомегалия, акромегалия, ожирение.
 4. Опухоли языка, шеи, полости рта; состояние после лучевой терапии этих опухолей.
 5. Ревматические заболевания: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит.
- Также следует помнить о ряде анатомических особенностей, при которых обеспечение проходимости дыхательных путей и интубация трахеи затруднены:
- короткая малоподвижная шея;
 - торчащие вперед верхние резцы;
 - готическое небо;
 - плохо открывающийся рот (расстояние между верхними и нижними зубами менее 5 см, приблизительно ширина трех пальцев);
 - гипоплазия нижней челюсти;
 - неподвижная нижняя челюсть (пациент не может выдвинуть нижние резцы за верхние).

- Оценка антропометрических данных (масса тела, рост ребенка, их соответствие возрастным показателям, расчет индекса массы тела – ИМТ). Масса тела и рост необходимы для расчета доз пре-

паратов для премедикации, анестезии и подбора соответствующего анестезиологического оборудования.

ИМТ позволяет косвенно судить о количестве жировой ткани в организме. Для оценки ИМТ у детей можно использовать диаграмму ИМТ по полу и возрасту для детей, предложенную экспертами Всемирной организации здравоохранения (https://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/ru/).

Диагноз «избыточная масса тела» устанавливается на основании данных перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ, в которых учитывается не только рост, масса тела, но и пол с возрастом ребенка. Это связано с тем, что значение ИМТ у детей меняется с развитием: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику жировой ткани. С ожирением у детей связаны такие сопутствующие заболевания, как диабет 2-го типа, бронхиальная астма, обструктивное апноэ во сне, гастроэзофагальный рефлюкс, заболевания опорно-двигательного аппарата и психические расстройства [5].

- Оценка состояния дыхательной системы (частота дыхания, форма грудной клетки, аускультация легких).
- Оценка состояния сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, артериальное давление, аускультация сердца, особое внимание следует обратить на наличие сердечных шумов, ритма галопа, исключить гепатомегалию).
- Оценка состояния центральной нервной системы (оценка уровня сознания, тонус мышц, рефлексы с дыхательных путей).
- Оценка состояния пищеварительной системы (исключить наличие гастроэзофагального рефлюкса, который увеличивает риск рвоты и аспирации во время анестезии).

Оценка данных лабораторных и инструментальных методов обследования. Минимальный объем лабораторных и инструментальных методов исследования перед плановым хирургическим вмешательством небольшого объема и длительности у ребенка включает:

- общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты), а также определение времени кровотечения и времени свертываемости;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови с исследованием ферментативной активности аланин-аминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы;
- анализ крови на определение HBsAg и ВИЧ;
- определение группы крови и резус-фактора;
- электрокардиографию.

При травматичных, длительных плановых оперативных вмешательствах дополнительно необходимо:

- провести биохимический анализ крови (электролиты, глюкоза, мочевины, общий белок, белковые фракции);
- определить показатели КОС и газовый состав крови;
- выполнить рентгенографию органов грудной клетки;
- получить консультацию профильного специалиста при наличии сопутствующих хронических заболеваний.

Назначение при необходимости дополнительных лабораторных и инструментальных исследований и консультаций.

Изучение плана предстоящей хирургической операции. Анестезиолог должен иметь базовое понимание планируемой хирургической операции или процедуры. Помимо хода оперативного вмешательства, необходимо знать вероятную продолжительность операции, место разреза, положение пациента на операционном столе, предполагаемую кровопотерю и ожидаемую послеоперационную боль. В этом контексте полезны предоперационное обсуждение с хирургом ребенка и хода предстоящего оперативного вмешательства. Незнание анестезиологом этих позиций может иметь долгосрочные негативные последствия.

Оценка анестезиологического риска. Несмотря на то что анестезия в настоящее время гораздо безопаснее, чем когда бы то ни было, она несет в себе определенный элемент риска.

Риск – это возможность возникновения неблагоприятного события. На самом деле очень трудно отделить риск анестезии от рисков самой операции. Риск анестезии обусловлен возможностью развития побочных эффектов и осложнений.

Побочным эффектом является вторичный или нежелательный эффект препарата или метода лечения. Многих побочных эффектов анестезии, вызванных препаратами или методами, можно ожидать, но нельзя избежать. Побочными эффектами являются тошнота, рвота, сонливость, головокружение, боль в горле, озноб, ажитация после пробуждения от наркоза и др.

Осложнение – патологическое состояние, которое непредвиденно развилось во время проведения анестезии или после нее как следствие сочетания индивидуальных особенностей организма и ряда факторов.

Факторами риска являются любые внешние воздействия (включая диагностические и терапевтические процедуры), приводящие к увеличению вероятности возникновения плохого исхода.

Осложнения крайне редки, но все же могут возникнуть. К ним относятся повреждения ротовой полости, круп, аллергические реакции на лекарственные средства или латексные изделия, стридор, спазм или травма голосовых связок, регургитация содержимого желудка с последующим развитием аспирационной пневмонии, повреждение артерии, вены и нерва, гипотензия и аритмия. Смерть и не-

обратимые повреждения головного мозга являются самыми тяжелыми анестезиологическими осложнениями, но, к счастью, они встречаются крайне редко.

Первая попытка стратифицировать пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, по степени тяжести предпринята Американским обществом анестезиологов (ASA) в 1941 г. Был создан комитет, в который вошло три врача: Meyer Saklad, Emery Rovenstine и Ivan Taylor. Их основная задача заключалась в выявлении предикторов для оценки оперативного риска, но они быстро отклонили эту задачу как невыполнимую [31].

В 1963 г. Американское общество анестезиологов приняло классификацию объективного статуса пациента, используемую для оценки риска анестезии [20]. Классификация ASA является объективной оценкой общего состояния здоровья пациента, основанной на пяти классах тяжести (табл. 3).

Таблица 3. Классификация объективного статуса больного, разработанная Американским обществом анестезиологов (ASA)

Table 3. Classification of physical status developed by the American Society of Anesthesiologists (ASA)

Класс тяжести	Оценка
I	Пациенты полностью здоровы
II	Пациенты имеют системные заболевания средней степени тяжести
III	Пациенты имеют тяжелые системные заболевания в стадии декомпенсации
IV	Пациенты имеют декомпенсированные системные заболевания, угрожающие жизни
V	Терминальное состояние, высок риск летального исхода в течение суток независимо от проведения операции
E	Добавляется как суффикс при экстренных операциях

Но, несмотря на то что классификация ASA исходно предложена в качестве метода предоперационной оценки состояния пациента, в связи с высокой корреляцией между оценкой по шкале и риском анестезии и операции ее стали использовать для прогноза анестезиологического риска.

В мировой практике эта шкала широко применяется в педиатрической анестезиологии, хотя данные на этот счет противоречивы (от восторженных до пессимистических) [15, 25, 29].

В отечественной педиатрической анестезиологии для оценки риска анестезии широко используется шкала, предложенная В. М. Балагиным, которая в последующем модифицирована в педиатрическую версию шкалы МНОАР (табл. 4).

В настоящее время продолжается дискуссия о необходимости создания неонатальной и педиатрической шкалы оценки анестезиологического риска. Наиболее перспективной новой шкалой считается объективная оценка периоперационного риска у детей NARCO – Neurological, Airway, Respiratory, Cardiovascular, Other (табл. 5).

Таблица 4. Педиатрическая шкала МНОАР для оценки риска анестезии [3]

Table 4. MNOAR pediatric anesthesia risk scale [3]

Критерий	Оценка, баллы
Возраст	
До 3 месяцев	4
3–12 месяцев	3
1–3 года	2
4–15 лет	1
Оценка общего состояния	
Удовлетворительное	1
Средней тяжести	2
Тяжелое	4
Крайне тяжелое	6
Травматичность операции	
Малая	1
Умеренная	2
Травматичная	3
Особо травматичная	4
Интерпретация	
Степень риска	Оценка, баллы
I (незначительная)	3
II (умеренная)	4–5
III (средняя)	6–7
IV (значительная)	8–10
V (чрезвычайная)	Более 10

Данная шкала предусматривает выделение I–IV уровней риска, в определении которых играет роль как итоговая сумма баллов, так и наличие оценки в 2 балла (серьезный риск) хотя бы в одной из категорий. Отдельно оценивается тяжесть хирургического вмешательства – субшкала SSS [25].

Группой экспертов определены критерии, основанные на функциональном состоянии систем организма: нервная система (N), дыхательные пути (A), дыхательная система (R), сердечно-сосудистая система (C), другие (O).

В зависимости от функционального состояния присваиваются баллы: 0 – факторы риска отсутствуют, 1 – незначительный риск, 2 – серьезный риск.

К преимуществам шкалы оценки периоперационного риска у детей NARCO относятся:

- изначальная нацеленность на работу с детской популяцией;
- воспроизводимость результатов при проведенных международных мультицентровых исследованиях;
- ориентированность на оценку состояния органов и систем (в отличие от «интегральной» оценки функционального статуса пациента в ASA);
- учет тяжести и травматичности предстоящего хирургического вмешательства.

Оценка риска кровотечения

Таблица 5. Шкала NARCO-SS

Table 5. NARCO-SS scale

Баллы	Описание
Нервная система (N)	
0	Нет неврологических нарушений, психомоторное развитие и поведение соответствуют возрасту. В сознании, ориентирован
1	Судороги, легкие или умеренно выраженные когнитивные нарушения, спастичность или гипотония, угнетение органов чувств, сознание сохранено
2	Эпилептический статус, выраженные когнитивные нарушения, спастичность или гипотония. Отсутствие реакции на болезненную стимуляцию. Активное изменение положения тела, зрительный контакт
Дыхательные пути (A)	
1	Нормальная анатомия дыхательных путей. Движения в шейном отделе позвоночника осуществляются в полном объеме
2	Возможны трудности с эндотрахеальной интубацией, но масочная вентиляция легко выполнима (микростомия, расстройства подвижности в шейном отделе позвоночника, ожирение, наличие трахеостомы)
3	Известные или прогнозируемые трудности с масочной вентиляцией и/или интубацией трахеи (лицевая травма, расстройства подвижности в шейном отделе позвоночника, гипоплазия верхней или нижней челюсти, стеноз гортани, асимметрия дыхательных путей, недавно сформированная трахеостомия)
Дыхательная система (R)	
1	Признаки заболеваний дыхательной системы отсутствуют
2	Умеренно выраженные заболевания органов дыхания, недавно перенесенная острая респираторная инфекция, управляемая бронхиальная астма вне обострения
3	Бронхолегочная дисплазия, хронические обструктивные заболевания легких, рестриктивные заболевания легких, инфекции нижних дыхательных путей, стероид-зависимая бронхиальная астма, острые рентгенологические или аускультативные находки, сонные апноэ, респираторная поддержка
Сердечно-сосудистая система	
1	Заболевания сердечно-сосудистой системы отсутствуют
2	Неосложненные врожденные пороки сердца, врожденный порок сердца после хирургической коррекции, компенсированная хроническая сердечная недостаточность, контролируемая артериальная гипертензия, стабильный синусовый ритм
3	Нескорректированные, частично скорректированные врожденные пороки сердца, плохая функция желудочков, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия, физиология единого желудочка, тяжелые нарушения ритма сердца, плохо контролируемая артериальная гипертензия, необходимость инфузии вазоактивных препаратов
Другое (O)	
1	Заболевания печени, почек и опорно-двигательного аппарата отсутствуют. Доношенный ребенок. Рефлюкс отсутствует или хорошо контролируется на фоне медикаментозной терапии
2	Умеренно выраженные нарушения функции печени и почек, заболевания опорно-двигательного аппарата, хорошо контролируемые метаболические и эндокринные нарушения, расстройства коагуляции легкой степени, недоношенные дети с постконцептуальным возрастом более 50 недель. Легкий или умеренно выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс с частыми срыгиваниями или другими симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. ИМТ > 30
3	Выраженные нарушения функции печени и почек, тяжелые заболевания опорно-двигательного аппарата, неконтролируемые метаболические и эндокринные нарушения, анемия тяжелой степени или выраженные расстройства коагуляции, недоношенные дети с постконцептуальным возрастом менее 50 недель. Выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс, ассоциированный с аспирационным синдромом. Полный желудок. ИМТ > 35
Оценка тяжести хирургического вмешательства (SSS)	
A	Неинвазивные диагностические процедуры, поверхностные или периферические хирургические вмешательства с минимальным объемом кровопотери
B	Инвазивные диагностические или терапевтические процедуры, манипуляции на дыхательных путях, инвазивные хирургические вмешательства с умеренной кровопотерей, экстренные вмешательства
C	Обширные полостные хирургические вмешательства (абдоминальные, торакальные, кардиохирургические, нейрохирургические, операции на дыхательных путях) с высоким риском тяжелой или массивной кровопотери
D	Донор органов

Оценить риск кровотечения и острой массивной кровопотери в интраоперационном периоде можно исходя из объема, характера и длительности хирургического вмешательства.

Массивной интраоперационной кровопотерей считается кровопотеря в объеме 2–3 мл/кг в минуту или 50% от объема циркулирующей крови, развившаяся в течение 3 ч.

Риск данного осложнения у детей наиболее высок при кардиохирургических и нейрохирургических

вмешательствах, операциях на позвоночнике (табл. 6).

Обсуждая факторы риска развития массивной кровопотери, следует обязательно учитывать особенности хирургического вмешательства и анестезиологического обеспечения.

При операциях на позвоночнике к хирургическим факторам риска относятся: величина разреза и число фиксируемых позвонков, длительность операции, место забора, количество костных трансплантатов

Таблица 6. Оценка риска кровотечения [10]

Table 6. Hemorrhage risk assessment [10]

Высокий риск кровотечения (2–4% в ближайшие двое суток)	Низкий риск кровотечения (0–2% в ближайшие двое суток)
1. Крупные операции на сердце (устранение врожденных пороков сердца) 2. Крупная нейрохирургическая операция (пластические операции по устранению аномалий развития черепа) 3. Крупная операция по поводу злокачественного новообразования 4. Операции на позвоночнике (устранение сколиоза, ламинэктомия) 5. Крупная урологическая операция 6. Крупная сосудистая операция 7. Биопсия почки 8. Лечение геморроя 9. Билиарная сфинктерэктомия 10. Эндоскопическая аспирация тонкой иглой 11. Любая крупная операция (длительность более 45 мин) 12. Биопсия тканей, не поддающихся прижатию 13. Пункция артерий, не поддающихся прижатию	1. Холецистэктомия 2. Грыжесечение 3. Гистерэктомия 4. Коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство, электрофизиологическое исследование 5. Установка кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора 6. Гастроскопия, биопсия, энтероскопия, билиарное и панкреатическое стентирование без сфинктеротомии, эндосонаграфия без аспирации 7. Небольшая пластическая операция 8. Небольшая ортопедическая аспирация, артроскопия 9. Небольшая гинекологическая операция 10. Небольшие стоматологические операции (экстракция зуба) 11. Небольшие операции на коже (удаление рака) 12. Небольшие операции на глазах (удаление катаракты)

и этап их получения, предварительные операции фиксации позвоночника и хирургическая техника.

В качестве особенностей анестезии следует отметить повышение системного артериального и венозного давления, интраабдоминальную гипертензию, обусловленную положением больного на животе и длительную респираторную поддержку с положительным давлением на вдохе, которые также могут стать причиной увеличения объема кровопотери.

Оценка риска гипогликемии в периоперационном периоде

Наиболее часто гипогликемия в периоперационном периоде встречается у детей раннего возраста и пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ:

- 1) новорожденные и дети раннего возраста;
- 2) ослабленные больные с хроническими заболеваниями печени;
- 3) пациенты, получающие парентеральное питание;
- 4) дети, рожденные от матерей с сахарным диабетом;
- 5) пациенты с синдромом Беквита – Видемана;
- 6) пациенты с незидиобластозом (неонатальный гипогликемический синдром, гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных, врожденный гиперинсулинизм);
- 7) дети с врожденными нарушениями углеводного и жирового обменов;
- 8) дети, страдающие сахарным диабетом.

Продemonстрировано, что периоперационная углеводная нагрузка (20%-ный раствор глюкозы 250 мл внутривенно со скоростью 5 мг · кг⁻¹ · ч⁻¹) у взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями органов грудной клетки способствует уменьшению выраженности гипогликемии и гипоальбуминемии, более раннему началу энтерального питания и уменьшению длительности пребывания в ОРИТ [7].

Дети, страдающие сахарным диабетом, также нуждаются в тщательной предоперационной подготовке и оценке степени компенсации углеводных нарушений. В процессе предоперационного обследования оцениваются концентрация глюко-

зы, электролитов и кетонов, наличие проявлений диабетического кетоацидоза (ДКА). Если расстройства углеводного обмена находятся в стадии субкомпенсации, хирургическое вмешательство лучше отложить. У детей отсутствуют четкие показатели гликированного гемоглобина, при которых операция должна быть отложена, в то время как у взрослых данная величина составляет более 8%. В то же время следует стремиться к тому, чтобы время ожидания плановой операции было минимальным. Коррекция инсулинотерапии в предоперационном периоде зависит от характера и длительности операции, которые условно делят на малые (длительность операции менее 2 ч, быстрое восстановление энтерального питания) и большие (длительность операции более 2 ч, длительное восстановление энтерального питания, постельный режим).

Независимо от объема хирургического вмешательства время предоперационного голодания не должно превышать 2 ч. За 2 ч до операции пациент может выпить любую прозрачную жидкость с целью коррекции возможной гиповолемии. При наличии гипогликемии она может содержать сахар.

При малых хирургических вмешательствах оправдано применение базально-болюсного режима введения инсулина. Вечером или утром, непосредственно перед операцией, вводится обычная доза инсулина длительного действия. Применения короткодействующих инсулинов в день операции при отсутствии гипергликемии следует избегать.

В случае обширных операций обязательно необходима консультация эндокринолога, особенно если пациент получает инсулины длительного действия, так как очень высок риск развития гипогликемии и других осложнений сахарного диабета в периоперационном периоде.

Если ребенку необходима экстренная операция небольшого объема и явления кетоацидоза отсутствуют, может быть продолжено подкожное введение инсулина в обычном режиме.

При больших экстренных операциях оправданы отключение помпы и постоянное внутривенное введение инсулина под контролем гликемии.

Непосредственно перед операцией показано исследование уровня гликемии, который должен составлять 5–10 ммоль/л. Если уровень глюкозы превышает 13,25 ммоль/л, необходимо оценить концентрацию кетонов в крови и моче, чтобы исключить ДКА. При наличии ДКА (концентрация β -оксibuтирата в крови более 0,6 ммоль/л) плановые операции должны быть отложены до устранения водно-электролитных нарушений.

Если уровень β -оксibuтирата в крови $< 0,6$ ммоль/л, следует корригировать гипергликемию с помощью инсулина короткого действия, при необходимости

может быть назначен 0,9%-ный раствор хлорида натрия.

Если концентрация глюкозы менее 70 мг/дл, следует немедленно устранить гипогликемию [26].

Редкие синдромы как причина осложнений анестезии

Во время осмотра анестезиолог также должен обратить внимание на наличие у ребенка генетических заболеваний и синдромов, которые могут стать причиной осложнений в периоперационном периоде [6]. Наиболее часто встречающиеся генетические синдромы представлены в табл. 7.

Таблица 7. Осложнения анестезии при наследственных заболеваниях

Table 7. Complications of anesthesia in case of hereditary diseases

Синдром	Возможные осложнения во время анестезии
Ахондроплазия	Хронические респираторные инфекции, гидроцефалия, длинный узкий рот, высокая арка неба, ограничение разгибания головы, выдающиеся нижняя челюсть и лоб, узкая грудная клетка, эпизоды цианоза и апноэ, карликовость
Синдром Апера	Аномалии развития лица, туловища, сердца, гидроцефалия, атрезия хоан, краниосиностоз
Синдром Арнольда – Киари	Паралич голосовых связок, стридор, респираторный дистресс-синдром, апноэ, нарушения глотания, повторные респираторные инфекции, возможно повышение внутричерепного давления, нестабильность гемодинамики, слабость до паралича
Кошачье мяуканье	Микроцефалия, микрогнатия, асимметрия лица, высокое готическое небо, расщелина губы/неба, затруднения при кормлении и глотании, синдром хронической аспирации, врожденные пороки сердца, судороги, задержка психомоторного развития
Крузона	Аномалии развития лица и глаз, обструкция верхних дыхательных путей, атрезия хоан, судороги, краниосиностоз, задержка психического развития
Де Ланге	Аномалии развития лица и черепа, микрогнатия, судороги, атрезия хоан, контрактуры, гипертония
Элерса – Данло	Гипермобильность суставов, ломкость сосудов, пролапс клапанов сердца, глаукома
Эллиса – Ван-Кревельда	Аномалии лица и черепа, узкая грудная клетка
Фримена – Шелдона	Лицо «свистуна», микростомия, повышение мышечного тонуса, аномалии позвонков, миотония
Гольденара	Аномалии развития гортани, глаз, сердца и почек, сращение шейных позвонков, микрогнатия половины лица, глаукома, энцефалоцеле
Холта – Орама	Аномалии сердца, позвонков, рук и плечевого пояса, гипоплазия периферических сосудов
Херлера	Аномалии лица, микроглоссия, хронические респираторные инфекции, дефицит роста и интеллекта, ригидность суставов, сердечная недостаточность, гидроцефалия
Леша – Нихена	Самоувечье, задержка психического развития, спастичность, хореоатетоз, судороги, контрактуры, гипертония, аспирационная пневмония
Марфана	Гипермобильность суставов, аномалии развития позвонков и глаз, пролапс клапанов сердца, расширение или расслоение восходящей аорты с недостаточностью аортального клапана
Мебиуса	Микростомия, микрогнатия, аномалии развития мозга и туловища, параличи черепных нервов
Моркио	Дисплазия зубов, аномалии позвонков, дефицит роста, недостаточность клапана аорты, контрактуры суставов
Нейрофиброматоз	Аномалии мозга, позвонков, кожи и сердца, подкожные опухоли с тенденцией к малигнизации, отставание психики, кифосколиоз
Нунана	Аномалии лица, позвонков, грудной клетки и сердца, микрогнатия, задержка психического развития, pectus excavatum
Аплазия лучевой кости, тромбоцитопения	Аномалии лица, позвонков, сердца и почек, микрогнатия, выраженная тромбоцитопения, анемия, внутричерепные кровоизлияния
Пьера Робена	Выраженная микрогнатия, расщелина неба, аномалии развития гортани, улучшение роста нижней челюсти с возрастом
Тричера – Коллинза	Выраженная микрогнатия (не проходит с возрастом), аномалии лица, ушей и сердца, атрезия хоан, микростомия, гипоплазия дыхательных путей
Дауна	Гипоплазия зубов, макроглоссия, пороки развития сердца, гипермобильность суставов, легкая задержка психического развития
Тернера	Микрогнатия, короткая шея, задержка роста, аномалии развития сердца
VACTER	Аномалии позвонков, сердца, почек и конечностей, трахеопищеводный свищ, атрезия пищевода, врожденный сколиоз, атрезия ануса
Стиклера	Обструкция верхних дыхательных путей, аномалии развития лицевого скелета («волчья пасть»), неполный синдром Пьера Робена, потеря слуха, отслойка сетчатки, аномалии развития позвоночника и опорно-двигательного аппарата. В ряде случаев может отмечаться гипертрофическая кардиомиопатия, болезнь фон Виллебранда

Выбор метода анестезии. При выборе методики анестезии необходимо учитывать наличие противопоказаний к применению средств для анестезии у конкретного пациента (табл. 8).

Информированное согласие на проведение анестезии. С родителями или самим ребенком необходимо обсудить все особенности предстоящего наркоза (премедикация, индукция, интубация, экстубация, сосудистый доступ) и выбрать с ними оптимальный вариант анестезиологического обеспечения.

При планировании ингаляционной масочной анестезии необходимо подробно остановиться на этапе наложения маски. Если предполагается проведение регионарной анестезии, следует оценить уровень тревожности у ребенка, чтобы подобрать адекватный уровень седации.

Письменное согласие на проведение анестезии необходимо получить у ребенка, одного из его ро-

дителей или законных представителей. Дети до 15 лет не вправе давать самостоятельное согласие на анестезию.

Предоперационное голодание. Голодание перед операцией проводится с целью профилактики регургитации и/или аспирации желудочного содержимого. Длительность предоперационного голодания у детей в зависимости от характера пищи представлена в табл. 9.

Премедикация. Концепция анестезиологической премедикации была изначально разработана с целью устранения побочных эффектов общей анестезии, когда эфир и хлороформ широко использовались в качестве ингаляционных анестетиков в 1850-е годы.

В 1864 г. одновременно германский врач Johann Nepomuk Ritter von Nussbaum (1829–1890) и французский ученый Claude Bernard (1813–1878) обнаружили, что морфин, введенный подкожно,

Таблица 8. Препараты для тотальной внутривенной анестезии у детей

Table 8. Medications for total intravenous anesthesia in children

Препарат	Противопоказания
Галотан	1. Сердечно-сосудистая недостаточность 2. Шок любого генеза 3. Почечная недостаточность 4. Печеночная недостаточность 5. Злокачественная гипертермия 6. Необходимость применения эпинефрина во время операции
Севофлуран	1. Внутричерепная гипертензия тяжелой степени 2. Судороги в анамнезе 3. Печеночная недостаточность тяжелой степени 4. Склонность к удлинению интервала Q-T 5. Злокачественная гипертермия
Десфлуран	1. Индукция анестезии у детей до 12 лет 2. Поддержание масочной анестезии у детей до 6 лет из-за высокого риска развития осложнений со стороны органов дыхательной системы. При использовании десфлурана интубация трахеи обязательна! 3. Злокачественная гипертермия
Пропофол	Возраст до 1 месяца
Тиопентал-натрия	Порфирия
Мидазолам	Миастения
Кетамин	Внутричерепная гипертензия (относительное противопоказание)
Панкуроний	Почечная недостаточность
Рокуроний	Почечная недостаточность
Атракурий, цисатракурий	1. Миастения 2. Артериальная гипотензия 3. Гипокалиемия 4. Гипокальциемия 5. Карциноматоз 6. Дети в возрасте до 1 месяца 7. Недоношенные дети
Сукцинилхолин	1. Все первичные заболевания скелетных мышц (все формы мышечных дистрофий) – высокий риск развития злокачественной гипертермии 2. Денервация, явившаяся причиной вторичной атрофии мышц (синдром поперечного поражения спинного мозга, ожоги III степени, тяжелые формы полинейропатий) 3. Сепсис, инфекции органов брюшной полости 4. Выраженные повреждения мягких тканей (краш-синдром, политравма, тяжелая термическая травма) 5. Длительная иммобилизация (длительный постельный режим) 6. Травмы глаза, глаукома 7. Внутричерепная гипертензия 8. Гиперкалиемия
Векуроний	Почечная недостаточность, печеночная недостаточность
Неостигмин	Первая фаза действия сукцинилхолина
Физостигмин	Кишечная непроходимость, бронхиальная астма

Таблица 9. Рекомендации по предоперационному голоданию [1]

Table 9. Recommendations for pre-operative starvation [1]

Характер пищи	Время последнего приема
Дети от 1 года до 18 лет	
Питие прозрачных жидкостей (вода, соки без мякоти, морсы без мякоти, чай или кофе без молока) – 2 мл/кг, не более 100 мл	За 2 ч до общей анестезии
Прием твердой пищи	За 6 ч до общей анестезии
Грудное молоко для детей старше 1 года	За 6 ч до общей анестезии
Жевательная резинка и леденцы !!! Не должны поощряться перед плановой анестезией (наркозом) !!!	За 2 ч до общей анестезии
Доношенные новорожденные и дети до 1 года	
Питие прозрачных жидкостей (вода, соки без мякоти, детский чай) – 2 мл/кг	За 2 ч до общей анестезии
Кормление грудным молоком	За 4 ч до общей анестезии
Детские смеси и другие виды молока	За 6 ч до общей анестезии
Прием твердой пищи	За 6 ч до общей анестезии
Недоношенные новорожденные до 6 месяцев (после 6 месяцев или при достижении массы тела 2 500 г, режим преднаркозного голодания, как у доношенных новорожденных и детей до 1 года)	
Питие прозрачных жидкостей (вода, соки без мякоти, детский чай) – 2 мл/кг	За 2 ч до общей анестезии
Для глубоконедоношенных, с массой тела при рождении до 1 500 г и при достижении массы тела 2 500 г – кормление грудным молоком и адаптированными смесями для недоношенных (с приставкой PRE)	За 2 ч до общей анестезии
Кормление грудным молоком и адаптированными смесями для недоношенных (с приставкой PRE)	За 4 ч до общей анестезии
Детские смеси, другие виды молока и прикорм	За 6 ч до общей анестезии
Медицинские препараты	
Рутинное применение антацидных препаратов, метоклопрамида или антагонистов гистаминовых рецепторов II типа перед общей анестезией не рекомендуется	
Таблетированные формы медицинских препаратов и порошки	За 6 ч до общей анестезии
Жидкие лекарственные препараты (в том числе в виде сиропов)	За 2 ч до общей анестезии
Углеводы	
Питие богатых углеводами прозрачных жидкостей (включая пациентов с сахарным диабетом) – 2 мл/кг, не более 100 мл	За 2 ч до общей анестезии
Энтеральное зондовое питание	
Пациенты, находящиеся на энтеральном зондовом питании	За 30 мин до общей анестезии зонд должен быть открыт. Перед началом анестезии зонд должен быть удален
Возобновление приема прозрачной жидкости	
После планового оперативного вмешательства разрешено возобновление приема прозрачных жидкостей по желанию пациента	
Анестезия в неотложных ситуациях	
Задержка опорожнения желудка в неотложных случаях может быть связана с влиянием боли, назначением опиоидов или желудочно-кишечной обструкцией. Поэтому запрет приема пищи для этих пациентов никогда не сделает их подготовленными «натощак и плановыми». Воздержание от приема пищи у неотложных пациентов не может обеспечить опорожнение желудка и не должно откладывать хирургическое вмешательство	

может релаксировать пациентов и усилить анестезию хлороформом. Другой французский ученый, Albert Dastre (1844–1917), обнаружил, что атропин уменьшает слюноотделение и противодействует депрессии дыхательных путей и рвоте, обусловленных морфием. Морфий и атропин стали популярны в качестве премедикации в конце XIX в. [31].

I. K. Beecher еще в 1955 г. определил две основные цели премедикации: доставить спокойного, хорошо отдохнувшего, безмятежного пациента к хирургу и свести к минимуму, насколько это возможно, опасности анестезии и хирургии [16].

В последующем эти цели были существенно дополнены [32]:

1) предотвратить послеоперационную боль;

2) обеспечить эффективную профилактику послеоперационной тошноты и рвоты;

3) уменьшить послеоперационную дрожь;

4) уменьшить послеоперационный зуд;

5) уменьшить желудочную секрецию;

6) предотвратить аллергические реакции;

7) подавить рефлекторные реакции на хирургические стимулы;

8) снизить потребность в препаратах для анестезии.

К 60-м гг. XX в. для премедикации стали широко использовать три группы препаратов: М-холинолитики; анигистаминные препараты; седативные, снотворные и анальгетические средства.

Назначение М-холинолитиков способствует уменьшению гиперсаливации и бронхореи, что осо-

бенно важно для детей раннего возраста, поскольку основной механизм обструкции дыхательных путей у таких пациентов включает отек и гиперпродукцию слизистой оболочки на фоне изначально высокого сопротивления дыхательных путей. Даже минимальная капля слизи может привести к обструкции дыхательных путей и развитию жизненно опасной аноксии.

Выбор обычно происходил между атропином и гиосцином (скополамином). Атропин является более сильнодействующим «подсушивающим» агентом, чем гиосцин.

Кроме того, эти препараты обладают ваголитическим действием. Парализуя нервные окончания блуждающего нерва в сердце, эти средства позволяют защитить от брадикардии или обморока, вызванного механической стимуляцией или анестетиками, такими как суксаметоний или галотан. Атропин превосходит гиосцин как ваголитический агент в обычно используемых дозах.

Гиосцин обладает центральным депрессивным действием, которое особенно выражено при его использовании в комбинации с опиатами или пети-дином.

Антигистаминные препараты, помимо антагонизма к гистамину, обладают умеренно выраженным седативным и противорвотным действием, потенцируют действие других лекарственных средств.

Седативные препараты перед операцией способствуют мышечной и эмоциональной релаксации, подавлению боли и уменьшению тревоги.

Это снижает уровень метаболизма пациента, от которого зависят его потребности в кислороде.

В XXI в. появилась и начала укрепляться тенденция отказа от рутинной премедикации. Причины отказа от премедикации следующие.

- Период индукции общей анестезии в современной практике значительно короче эфирного наркоза.

- В качестве индукционных агентов обычно используют внутривенные анестетики, для большинства из которых начало действия происходит в течение 60 с.

- Пациенты, которые не имеют венозного доступа, например дети, могут получить в качестве индукции севофлуран через лицевую маску. Несмотря на некоторую двигательную активность (стадия возбуждения по Гведелю), эти дети легко могут уснуть за 1 мин из-за низкой растворимости севофлурана в крови.

- Пациентам, получившим премедикацию, необходимо контролировать витальные функции, для чего необходима рабочая сила, что приводит к увеличению затрат.

- Положительный эффект премедикации может быть нивелирован, если она проводится несвоевременно (задолго до операции). В операционной с большим потоком пациентов часто возникают задержки, что делает эффективность премедикации непредсказуемой.

- В амбулаторной хирургии после операции пациентам необходимо возобновить их нормальную ежедневную активность как можно скорее. Побочные эффекты премедикации могут влиять на восстановление функций после амбулаторного лечения [31].

Сторонники использования премедикации у детей приводят следующие аргументы [30].

- Предоперационная тревожность у детей связана с неблагоприятными результатами, поэтому необходимо использовать седативные препараты в премедикации.

- Применение мидазолама до операции приводит к снижению уровня тревоги у детей и их родителей, а также послеоперационного изменения поведения.

- Родители детей, получавших мидазолам, больше довольны хирургическим опытом.

- Предоперационное использование клонидина уменьшает предоперационную тревогу и послеоперационную боль.

- Применение мидазолама приводит к антеградной амнезии, что полезно для выздоровления ребенка.

Использование наркотических анальгетиков как компонента премедикации не рекомендуется, за исключением только тех случаев, когда пациент испытывает острую боль, поскольку опиоиды могут увеличить риск послеоперационной тошноты и рвоты, стать причиной задержки мочи, что не способствует ранней выписке.

В последние годы стала широко использоваться схема индукции анестезии, в которой фентанил вводится до гипнотиков, что предупреждает развитие негативных гемодинамических реакций [19].

В настоящее время используется три основных предоперационных метода снижения тревоги у детей [21, 27]:

- различные виды программ поведенческой подготовки;

- присутствие родителей во время индукции анестезии;

- седативная премедикация.

Основной формой психологической подготовки является создание и использование мультимедийного информационного пакета, включающего веб-ориентированную на возраст ребенка информационную систему, предоперационные информационные брошюры и организацию различного вида театрализованных представлений, включая работу клоуна в больнице.

Интересными представляются результаты обследования детей в возрасте от 10 до 17 лет, которым планировали плановую операцию в условиях общей или регионарной анестезии, а также их родителей и анестезиологов. Участникам было предложено заполнить анкету в день предоперационного посещения педиатрического анестезиолога.

Самый полезный способ предоставления информации, по мнению 12 (41,4%) детей, 53 (67,1%) ро-

дителей и 17 (77,3%) детских анестезиологов, – листовка.

Наиболее распространенные запросы на информацию включали:

послеоперационный режим – 78 (96,3%) родителей и 28 (90,3%) детей;

восстановление от наркоза – 77 (95,1%) родителей и 29 (93,5%) детей;

послеоперационное обезболивание – 78 (96,3%) родителей и 26 (83,9%) детей;

продолжительность анестезии – 78 (96,3%) родителей и 23 (74,2%) ребенка.

Как дети, так и родители предпочли иметь предоперационную информацию в письменном виде, а лучшим временем для предоставления информации считают день до операции [17].

Присутствие родителей во время индукции может быть очень важным фактором для психологической поддержки ребенка. Однако в ряде случаев тревога родителей может легко передаваться ребенку, что может сыграть отрицательную роль. Родители должны быть соответствующим образом подготовлены относительно их роли при индукции анестезии у ребенка.

Врачу-анестезиологу в каждом конкретном случае следует принимать индивидуальное решение, разрешить ли родителям присутствовать при индукции анестезии или нет.

Седация – воздействие фармакологическими препаратами с целью угнетения сознания до появления сомнолентности и исчезновения тревоги без потери словесного контакта с пациентом. Препараты для предоперационной седации представлены в табл. 10.

Диазепам обладает большей растворимостью в жирах, чем мидазолам, и более быстрым действием

на ЦНС после внутривенного введения (1,6 мин); однако он метаболизируется до десметилдиазепама с фармакологической активностью, равной исходному соединению. Диазепам является непопулярным выбором в качестве предоперационного премедиканта у маленьких детей с незрелой функцией печени, что может привести к увеличению периода полураспада. Средняя оральная доза для премедикации здоровых детей с диазепамом колеблется от 0,1 до 0,3 мг/кг. При ректальном введении диазепам оказывается менее эффективным, чем при оральном.

Каждый из путей введения препаратов для премедикации обладает определенными преимуществами и недостатками.

Пероральная или сублингвальная премедикация не доставляет ребенку беспокойства, однако эффект развивается очень медленно или ребенок может ее выплюнуть; вкус препарата и контакт с ребенком являются основными определяющими успеха.

Внутримышечная премедикация болезненна и может привести к формированию абсцесса.

Внутривенное введение препаратов может быть болезненным в момент инъекции и в начале инфузии.

Ректальное введение препаратов доставляет беспокойство ребенку, провоцирует дефекацию и иногда жжение.

Препараты, введенные интраназально, могут раздражать слизистую оболочку, хотя лекарства всасываются более быстро.

Местный анестезирующий крем (EMLA) обычно рекомендуется всем детям для обезболивания при катетеризации периферических вен.

Большинству детей, которые психологически подготовлены и находятся вместе с родителями в преднаркозной комнате, премедикация, как прави-

Таблица 10. Лекарственные средства, используемые для предоперационной седации

Table 10. Medication used for pre-operative sedation

Препарат	Способ введения	Доза	Начало действия, мин	Продолжительность действия	Противопоказания
Диазепам	в/в	0,15–0,3 мг/кг	1	2–3 ч	Нет
	в/м		15–20		
Лоразепам	в/в	0,03–0,05 мг/кг Максимальная доза: 2 мг	3–7	6–8 ч	Нет
	<i>per os</i>	0,05 мг/кг	20–30	6–8 ч	
Мидазолам (дормикум)	<i>per os</i>	0,5 мг/кг Максимальная доза: 20 мг	15–30	45 мин	Нет
	в/в	0,05 мг/кг	1–5	20–30 мин	
	Интраназально	0,2 мг/кг	5–10	30–45 мин	
Кетамин	в/м	2–3 мг/кг	3–4 мин	15–25 мин	Внутричерепная гипертензия
	<i>per os</i>	6–10 мг/кг	15–30 мин	30–45 мин	
	в/в	0,5–1,0 мг/кг	1–2 мин	5–15 мин	
Клофелин (клонидин)	<i>per os</i>	3 мкг/кг	30–60 мин	8–12 ч	Порфирия, синдром Рейно, выраженная брадикардия, дети младше 2 лет

ло, не потребуется. Однако особенно беспокойным детям или пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями предоперационная фармакологическая седация может быть необходима.

Таким образом, тщательная предоперационная подготовка и выбор оптимальной методики анестезии являются залогом успешного лечения ребенка, нуждающегося в хирургическом вмешательстве.

Предоперационная подготовка и анестезия на фоне острой респираторной инфекции. Проведение анестезии у детей с ОРВИ существенно повышает риск возникновения респираторных послеоперационных осложнений, таких как обструкция дыхательных путей (ларингоспазм, бронхоспазм), постэкстубационный стеноз, ателектаз легкого, гипоксемия и др.).

В идеальном варианте у ребенка с острой респираторной инфекцией, особенно сопровождающейся лихорадкой и выраженными катаральными явлениями, плановое хирургическое вмешательство необходимо отменить.

Однако на практике такой подход можно осуществить далеко не всегда. Во-первых, у некоторых детей с патологией челюстно-лицевой области (расщелины губы и неба), а также у детей с хроническими заболеваниями лор-органов инфекция верхних дыхательных путей возникает очень часто, поэтому найти период без рецидивов практически невозможно. Во-вторых, так как большинство таких операций выполняется в специализированных детских стационарах, то отменить запланированную операцию бывает сложно из-за проблем, связанных с возможностью повторных приездов и финансовыми трудностями.

Решение о необходимости и сроках выполнения хирургического вмешательства следует принимать исходя из степени тяжести острой респираторной инфекции, критерии которой представлены в табл. 11 [22].

Оптимальным сроком для проведения хирургического вмешательства и анестезии считается 4–6-я нед. после перенесенной респираторной вирусной инфекции, так как гиперреактивность дыхательных путей может сохраняться до 6 нед. после заболевания [4].

Если выдержать эти сроки по объективным причинам невозможно и оперативное вмешательство необходимо проводить раньше, следует быть гото-

вым к возникновению респираторных осложнений в интра- и послеоперационном периоде и, соответственно, к их интенсивной терапии.

С целью уменьшения снижения реактивности дыхательных путей и профилактики респираторных осложнений за 10–30 мин до анестезии назначают ингаляцию с сальбутамолом в дозе 2,5 мг у детей с массой тела до 20 кг и 5 мг, если масса тела ребенка превышает 20 кг [22].

Методикой выбора анестезии у детей с явлениями острого серозного ринита является тотальная внутривенная анестезия с использованием ларингеальной маски. Интубации трахеи и применения ингаляционных анестетиков в этом случае следует избегать [4, 22]. Если принято решение об интубации трахеи, то до манипуляции следует провести орошение дыхательных путей и области голосовых связок раствором лидокаина в дозе 1,5 мг/кг [22].

При интенсивной терапии осложнений следует использовать принципы ведения детей с гиперреактивностью дыхательных путей, осуществлять постоянный мониторинг оксигенации в интра- и послеоперационном периодах, обеспечить возможность проведения оксигенотерапии во время транспортировки ребенка из операционной. Перевод в палату профильного отделения после операции осуществляется только при нормальных показателях SpO_2 .

Особенности предоперационной подготовки в ургентной хирургии. Объем и характер предоперационной подготовки при необходимости выполнения экстренных операций у детей зависят от наличия угрожающих жизни состояний и тяжести общего состояния пациента.

При жизнеугрожающих состояниях, которые могут быть устранены только в результате хирургического вмешательства (например, инородное тело дыхательных путей, массивное кровотечение в структуре травмы), предоперационная подготовка не проводится, а все мероприятия, направленные на стабилизацию состояния и поддержание жизненно важных функций, осуществляются во время анестезии [18].

Экстренные операции на органах брюшной полости при неосложненном течении заболеваний (например, острый аппендицит, инвагинация кишечника), отсутствии выраженных нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основ-

Таблица 11. Критерии тяжести острой респираторной инфекции

Table 11. Severity criteria of acute respiratory infection

Степень тяжести	Характеристика
Легкая	Недавно перенесенная острая респираторная инфекция при отсутствии симптомов заболевания в последние 2–4 нед.
Средняя	Наличие каких-либо клинических проявлений острой респираторной инфекции (насморк, сухой кашель) без обструктивных изменений (хрипов) и системных симптомов (повышение температуры тела более 38°C, раздражительность или сонливость) за 1–2 дня до дня операции
Тяжелая	Наличие симптомов острой респираторной инфекции с системными проявлениями (лихорадка, продуктивный кашель, слизисто-гнойная секреция, заложенность носа, боль или першение в горле, шумное хрипящее дыхание, ларингит и поражение легких)

ного состояния также не требуют специфической предоперационной подготовки.

При наличии исходной дегидратации тяжелой степени, выраженных нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния крови при воспалительных заболеваниях органов грудной клетки и брюшной полости проводится предоперационная подготовка в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, направленная на устранение указанных нарушений.

Предоперационная подготовка при перитоните у детей включает катетеризацию мочевого пузыря, гигиеническую обработку зоны предстоящей операции и выведение желудочного содержимого толстым зондом (по показаниям). Медикаментозная предоперационная подготовка проводится по общим правилам. Основаниями для нее являются распространенный перитонит и сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Одним из элементов предоперационной подготовки при перитоните является инфузионная терапия. Чаще всего для проведения инфузии в предоперационном периоде используется 0,9%-ный раствор натрия хлорида или любой сбалансированный кристаллоидный раствор при сохраненном диурезе. При анурии введение инфузионных растворов, содержащих ионы калия, категорически противопоказано.

Объем инфузии в предоперационном периоде определяется степенью дегидратации и может быть ориентировочно рассчитан исходя из величины гематокрита:

$$V \text{ (мл)} = \frac{(Ht \text{ пациента} - Ht \text{ норма})}{(100 - Ht \text{ норма}) \times C^*}$$

*индекс «С» до 3 лет равен массе тела, деленной на три, с 3 до 7 лет – массе тела, деленной на четыре, и с 7 до 16 лет – массе тела, деленной на пять.

Предложенная формула может использоваться только при изотонической дегидратации. Скорость инфузии подбирается таким образом, чтобы весь необходимый объем был введен не более чем за 3 ч.

При интенсивной боли показано назначение анальгетиков. Препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, кетопрофен), ненаркотические (метамизол натрия) и наркотические анальгетики (тримеперидин). Нестероидные противовоспалительные средства следует назначать только при нормальной функции почек, так как они обладают нефротоксическим эффектом.

Обязательной является предоперационная антибиотикопрофилактика, которая должна осуществляться за 30 мин до начала операции и включать в себя внутривенное назначение цефалоспоринов III поколения в сочетании с метронидазолом [11, 28].

Общее время предоперационной подготовки не должно превышать 6 ч [12].

У взрослых пациентов с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью предоперационная подготовка в течение 3 ч с использованием современных кристаллоидных (2 000 мл) и коллоидных растворов (500 мл) способствует устранению гемодинамических сдвигов, коррекции доставки кислорода и улучшает исходы хирургического лечения [9].

Критерием адекватной предоперационной подготовки у детей с перитонитом является стабилизация состояния на фоне проводимой терапии, о которой можно говорить при устранении декомпенсированных расстройств гемодинамики, нарушений водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, выраженной гипергликемии (более 10 ммоль/л) и лактат-ацидоза [2, 3, 13, 23].

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., Воронцова Н. Ю., Гребенников В. А. и др. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 68–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84.
2. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Гордеев В. И. Анестезия в педиатрии: Пособие для врачей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. – 160 с.
3. Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии: учебник, 3-е изд., перераб. и доп. / под редакцией акад. РАМН, проф. В. А. Михельсона, проф. В. А. Гребенникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 512 с.
4. Беке К., Эберюс К., Зиберт К. и др. Анестезия у детей. Справочник: Мед-Пресс-Информ, 2014. – 288 с.
5. Булавко Я. Э., Успенский Ю. П., Александрович Ю. С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 67–78. <https://doi.org/10.17816/PED10467-78>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Vorontsova N.Yu., Grebennikov V.A. et al. Recommendations on infusion-transfusion therapy in children undergoing surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 68-84. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84.
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. *Anesteziya v pediatrii. Pособiye dlya vrachei*. [Anesthesia in pediatrics. Doctors' Manual]. St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2013, 160 p.
3. *Anesteziologiya i intensivnaya terapiya v pediatrii: uchebnik*. [Anesthesiology and intensive care in pediatrics: handbook]. 3rd ed., V.A. Mikhelson, V.A. Grebennikov, eds., Moscow, MEDpress-inform Publ., 2009, 512 p.
4. Beke K., Eberius K., Zibert K. et al. *Anesteziya u detey. Spravochnik*. (Russ. Ed.: Karin Becke, Christoph Eberius, Christian Siebert, Franz-Josef Kretz. *Memorix Kinderanästhesie*). MedPress-Inform Publ., 2014, 288 p.
5. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S. et al. Development of the metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects. *Pediatr*, 2019, vol. 10, no. 4, pp. 67-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED10467-78>.

6. Грегори Д. А. Анестезия в педиатрии. – М.: Медицина, 2003. – 1192 с.
7. Жихарев В. А., Малышев Ю. П., Порханов В. А. Эффекты предоперационного введения концентрированной глюкозы при анестезиологическом обеспечении операций на легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 24–30. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-1-24-30>.
8. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских ВУЗов / под ред. проф. В. Н. Тимченко. – 3-е изд., исп. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 607 с.
9. Неймарк М. И., Жуков А. С. Предоперационная коррекция транспорта кислорода у пациентов с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 3. – Р. 3–8. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-3-3-8>.
10. Общая и частная анестезиология / под ред. А. В. Щеголева – СПб.: МедЛит, 2018. – Т. 1. – 319 с.
11. Острый аппендицит у детей: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2016. – 28 с. http://www.radh.ru/appendicite_guidelines_new.pdf.
12. Острый перитонит: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2017. – 91 с. http://xn--9sdbexj7bdduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf.
13. Робинсон Н., Холл Дж. Анестезиология sine qua non: как анестезиологу выжить самому и сохранить жизнь больному. – М.: Бином, 2008. – 224 с.
14. Хомер Р., Уолкер И., Белл Г. и др. Интенсивная терапия и анестезия у детей. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2017. – 465 с.
15. Aplin S., Baines D., De Lima J. Use of the ASA physical status grading system in pediatric practice // *Paediatr. Anaesth.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 216–222.
16. Beecher I. K. Preanesthetic medication // *JAMA.* – 1955. – Vol. 157. – P. 242e3.
17. Bogusaite L., Razlevicius I., Lukosiene L. et al. Evaluation of preoperative information needs in pediatric anesthesiology // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 8773–8780.
18. Cole E., Weaver A., Gall L. et al. A decade of damage control resuscitation: new transfusion practice, new survivors, new directions [published online ahead of print, 2019 Oct 22]. *Ann Surg.* 2019;10.1097/SLA.0000000000003657. doi:10.1097/SLA.0000000000003657.
19. Darlong V., Som A., Baidya D. K. et al. Effect of varying time intervals between fentanyl and propofol administration on propofol requirement for induction of anaesthesia: Randomised controlled trial // *Indian J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 63. – P. 827–833.
20. Dripps R. D. New classification of physical status // *Anesthesiology.* – 1963. – Vol. 24. – P. 111.
21. Kain Z. N., Caldwell-Andrews A. A. Psychological preparation of children undergoing surgery // *Anesth. Clinic. NA.* – 2005. – Vol. 23. – P. 597–614.
22. Lema G. F., Berhe Y. W., Gebrezgi A. H. et al. Evidence-based perioperative management of a child with upper respiratory tract infections (URTIs) undergoing elective surgery; A systematic review // *Intern. J. Surgery Open.* – 2018. – Vol. 12. – P. 17–24.
23. Lerman J., Coté C. J., Steward D. J. Manual of Pediatric Anesthesia. Springer International Publishing Switzerland, 2016. – 651 p.
24. Mallampati S. R. Clinical sign to predict difficult tracheal intubation (hypothesis) // *Can. Anaesth. Soc. J.* – 1983. – Vol. 30, № 3. – P. 316–317.
25. Malviya S., Voepel-Lewis T., Chiravuri S. D. et al. Does an objective system-based approach improve assessment of perioperative risk in children? A preliminary evaluation of the «NARCO» // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 352–358. doi:10.1093/bja/aeq398.
26. Martin L. D., Hoagland M. A., Rhodes E. T. et al. Society for Pediatric Anesthesia Quality and Safety Committee Diabetes Workgroup. Perioperative management of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, Updated Recommendations for Anesthesiologists [published online ahead of print, 2019 Oct 31] // *Anesth. Analg.* – 2019;10.1213/ANE.0000000000004491. doi:10.1213/ANE.0000000000004491.
27. McCann M. E., Kain Z. N. The management of preoperative anxiety in children: an update // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 93. – P. 98–105.
28. Minneci P. C., Hade E. M., Lawrence A. E. et al. Multi-institutional trial of non-operative management and surgery for uncomplicated appendicitis in children: Design and rationale // *Contemp. Clin. Trials.* – 2019. – № 83. – P. 10–17. doi:10.1016/j.cct.2019.06.013.
6. Gregori D.A. *Anesteziya v pediatrii.* [Anesthesia in pediatrics]. Moscow, Meditsina Publ., 2003, 1192 p.
7. Zhikharev V.A., Malyshev Yu.P., Porkhanov V.A. Effects of pre-operative administration of concentrated glucose in anaesthesiologic support during pulmonary surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-1-24-30>.
8. *Infektsionnye bolezni u detey: uchebnik dlya pediatricheskikh fakultetov meditsinskikh VUZov.* [Infectious diseases in the children: textbook for the pediatric departments of medical universities]. V.N. Timchenko, eds., 3rd ed., suppl. and amend., St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2008, 607 p.
9. Neymark M.I., Zhukov A.S. Pre-operative correction of oxygen transport in patients with acute adhesive small bowel obstruction. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 3-8. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-3-3-8>.
10. *Obschaya i chastnaya anesteziologiya.* [General and special anesthesiology]. A.V. Schegolev, eds., St. Petersburg, MedLit Publ., 2018, vol. 1, 319 p.
11. *Ostry appenditsit u detey: Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii.* [Acute appendicitis in children. Guidelines of the Russian Ministry of Health]. Moscow, 2016, 28 p. http://www.radh.ru/appendicite_guidelines_new.pdf.
12. *Ostry peritonit: Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii.* [Acute peritonitis. Guidelines of the Russian Ministry of Health]. Moscow, 2017, 91 p. http://xn--9sdbexj7bdduahou3a5d.xn--p1ai/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf.
13. Robinson N., Khol Dzh. *Anesteziologiya sin qua non kak anesteziologu vyzhit samomu i sokhranit zhizn bolnomu.* (Russ. Ed.: Dzhorzh Khol, Nevill Robinson. Anesthesiology sin qua non the anesthesiologist as to survive and save the patient's life). Moscow, Binom Publ., 2008, 224 p.
14. Khomer R., Uolker I., Bell G. et al. *Intensivnaya terapiya i anesteziya u detey.* [Intensive care and anesthesia in children]. Arkhangelsk, Northern State Medical University Publ., 2017, 465 p.
15. Aplin S., Baines D., De Lima J. Use of the ASA physical status grading system in pediatric practice. *Paediatr. Anaesth.*, 2007, vol. 17, no. 3, pp. 216–222.
16. Beecher I.K. Preanesthetic medication. *JAMA*, 1955, vol. 157, pp. 242e3.
17. Bogusaite L., Razlevicius I., Lukosiene L. et al. Evaluation of preoperative information needs in pediatric anesthesiology. *Med. Sci. Monit.*, 2018, vol. 24, pp. 8773–8780.
18. Cole E., Weaver A., Gall L. et al. A decade of damage control resuscitation: new transfusion practice, new survivors, new directions [published online ahead of print, 2019 Oct 22]. *Ann Surg.* 2019;10.1097/SLA.0000000000003657. doi:10.1097/SLA.0000000000003657.
19. Darlong V., Som A., Baidya D.K. et al. Effect of varying time intervals between fentanyl and propofol administration on propofol requirement for induction of anaesthesia: Randomised controlled trial. *Indian J. Anaesth.*, 2019, vol. 63, pp. 827–833.
20. Dripps R.D. New classification of physical status. *Anesthesiology*, 1963, vol. 24, pp. 111.
21. Kain Z.N., Caldwell-Andrews A.A. Psychological preparation of children undergoing surgery. *Anesth. Clinic NA*, 2005, vol. 23, pp. 597–614.
22. Lema G.F., Berhe Y.W., Gebrezgi A.H. et al. Evidence-based perioperative management of a child with upper respiratory tract infections (URTIs) undergoing elective surgery; A systematic review. *Intern. J. Surgery Open*, 2018, vol. 12, pp. 17–24.
23. Lerman J., Coté C.J., Steward D.J. Manual of Pediatric Anesthesia. Springer International Publishing Switzerland, 2016. 651 p.
24. Mallampati S.R. Clinical sign to predict difficult tracheal intubation (hypothesis). *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1983, vol. 30, no. 3, pp. 316–317.
25. Malviya S., Voepel-Lewis T., Chiravuri S.D. et al. Does an objective system-based approach improve assessment of perioperative risk in children? A preliminary evaluation of the «NARCO». *Br. J. Anaesth.*, 2011, vol. 106, no. 3, pp. 352–358. doi:10.1093/bja/aeq398.
26. Martin L.D., Hoagland M.A., Rhodes E.T. et al. Society for Pediatric Anesthesia Quality and Safety Committee Diabetes Workgroup. Perioperative management of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, Updated Recommendations for Anesthesiologists [published online ahead of print, 2019 Oct 31]. *Anesth. Analg.*, 2019, 10.1213/ANE.0000000000004491. doi:10.1213/ANE.0000000000004491.
27. McCann M.E., Kain Z.N. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth. Analg.*, 2001, vol. 93, pp. 98–105.
27. McCann M.E., Kain Z.N. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth. Analg.*, 2001, vol. 93, pp. 98–105.

29. Ragheb J., Malviya S., Burke C. et al. An assessment of interrater reliability of the ASA physical status classification in pediatric surgical patients // *Paediatr. Anaesth.* – 2006. – Vol. 16. – P. 928–931.
30. Rosenbaum A., Kain Z. N., Larsson P. et al. The place of premedication in pediatric practice // *Paediatr. Anaesth.* – 2009. – Vol. 19, № 9. – P. 817–828.
31. Sheen M. J., Chang F. L., Ho S. T. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice // *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* – 2014. – Vol. 52, № 3. – P. 134–142.
32. White P. F. Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication // *Anesth. Analg.* – 1986. – № 65 (963). – P. e74.
28. Minneci P.C., Hade E.M., Lawrence A.E. et al. Multi-institutional trial of non-operative management and surgery for uncomplicated appendicitis in children: Design and rationale. *Contemp. Clin. Trials*, 2019, no. 83, pp. 10–17. doi:10.1016/j.cct.2019.06.013.
29. Ragheb J., Malviya S., Burke C. et al. An assessment of interrater reliability of the ASA physical status classification in pediatric surgical patients. *Paediatr. Anaesth.*, 2006, vol. 16, pp. 928–931.
30. Rosenbaum A., Kain Z.N., Larsson P. et al. The place of premedication in pediatric practice. *Paediatr. Anaesth.*, 2009, vol. 19, no. 9, pp. 817–828.
31. Sheen M.J., Chang F.L., Ho S.T. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*, 2014, vol. 52, no. 3, pp. 134–142.
32. White P.F. Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication. *Anesth. Analg.*, 1986, no. 65 (963), pp. e74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Пшениснов Константин Викторович

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Yury S. Aleksandrovich

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

Konstantin V. Pshenisnov

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



Лактат-ацидоз в практике врача – анестезиолога-реаниматолога

В. В. СКВОРЦОВ, Е. М. СКВОРЦОВА, Р. Ю. БАНГАРОВ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Волгоград, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: провести анализ источников современной литературы для создания наиболее точного и полного представления о лактат-ацидозе и особенностях его лечения в анестезиолого-реаниматологической практике.

Результат. Лактацидемическая кома – критическое патологическое состояние организма, возникающее при различных синдромах и болезнях, сопровождающихся острой или хронической гипоксией, значительным угнетением функции ЦНС в условиях лактат-ацидоза. Лактат-ацидоз является метаболическим ацидозом с большой анионной разницей (> 10 ммоль/л) и повышением уровня молочной кислоты в крови > 2 ммоль/л. В настоящее время определены четкие критерии диагностики, постановки диагноза и лечения данного патологического состояния. В статье рассмотрены причины возникновения и механизмы развития лактат-ацидоза, а также изучены особенности диагностики и лечения данного состояния.

Ключевые слова: лактат-ацидоз, лактацидемическая кома, сахарный диабет

Для цитирования: Скворцов В. В., Скворцова Е. М., Бангаров Р. Ю. Лактат-ацидоз в практике врача – анестезиолога-реаниматолога // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 95-100. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100

Lactic acidosis in the practice of a resuscitator

V. V. SKVORTSOV, E. M. SKVORTSOVA, R. YU. BANGAROV

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze literature and to compile the most accurate and complete view of lactic acidosis and specific parameters of its treatment in anesthesiology and resuscitation practice.

Result. Lactate levels are commonly evaluated in critically ill patients. Hyperlactatemia is defined as a lactate level > 2 mmol/L and it is common in the critical care setting. Hyperlactatemia and lactic acidosis may develop due to increase in lactate production, a decrease in lactate clearance, or a combination of both. The current review provides an overview of pathophysiology of lactate elevation followed by analysis of different etiologies of hyperlactatemia in critically ill patients. Additionally, approach to differential diagnosis and treatment of elevated lactate levels in this category of patients is discussed.

Key words: lactic acidosis, lacticidemic coma, diabetes

For citations: Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Bangarov R.Yu. Lactic acidosis in the practice of a resuscitator. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 95-100. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-95-100

Для корреспонденции:

Скворцов Всеволод Владимирович
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Correspondence:

Vsevolod V. Skvortsov
Email: vskvortsov1@ya.ru

Этиология

Гиперлактацидемическая кома (lactat-acidosis: молочнокислый ацидоз, лактацидемия) – критическое патологическое состояние организма, возникающее при различных синдромах и болезнях, сопровождающихся острой или хронической гипоксией. Развитие молочнокислого ацидоза связано с повышением секреции и/или уменьшением скорости выведения лактата, что выражается метаболическим ацидозом и тяжелой сердечной недостаточностью. В соответствии с МКБ-10 лактат-ацидоз относится к группе нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса (класс – болезни эндокринной системы).

Развитие гиперлактацидемической комы наиболее часто связывают с такими патологическими процессами, как почечная недостаточность, печеночная недостаточность, сахарный диабет, опухолевые процессы, SIRS (синдром системного воспалительного ответа).

Нередко появление данного патологического состояния происходит вследствие воздействия лекарственных средств и токсинов: ацетаминофен; этанол, метанол, диэтиленгликоль, изопропанол, пропиленгликоль; антиретровирусные препараты – зидовудин, ритонавир, тербуталин; бигуаниды – фенформин и

метформин; кокаин, метамфетамин; цианогенные вещества – цианид, нитропруссид; флуорацил; препараты железа; изониазид; линезолид; налидиксовая кислота; ниацин; салицилаты; пропופол; стрихнин; сахара и сахарозаменители – фруктоза, сорбитол и ксилитол; сульфасалазин; недостаток витаминов – тиамина и биотина. Наследственные болезни обмена веществ тоже способствуют развитию лактацидемии (дефицит глюкозо-6-фосфата, дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы, дефицит пируваткокарбоксилазы, MELAS-синдром, MERRF-синдром).

На данный момент гиперлактацидемическая кома у пациентов с сахарным диабетом считается редким и крайне неотложным состоянием, возникающим у больных с сопутствующими заболеваниями. Чаще эта кома наблюдается у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. При сахарном диабете 1-го типа основными факторами риска являются печеночная или почечная недостаточность – вследствие сочетания дефицита инсулина с усиленным образованием и снижением утилизации лактата.

Современные препараты бигуанидов (метформин, сиофор, глюкофаж) имеют лучшую переносимость и меньшую токсичность. В настоящее время

количество регистрируемых случаев лактат-ацидоза при терапии метформином в разных странах колеблется от 0,027 до 0,053 случая на 1 000 пациентов в год, а смертность от данной патологии составляет 50–90% [6, 7].

Следует отметить, что гиперлактацидемическая кома развивается не только при сахарном диабете [1, 3, 6, 10].

Патогенез

Источником лактата является ключевой источник углеводов – глюкоза, необходимая для правильной работы нервной системы, в том числе головного мозга. Развитие лактацидемии способствует действию ряда факторов, приводящих к прогрессированию тканевой гипоксии различной этиологии, что вызывает активацию анаэробного гликолиза с переизбытком молочной кислоты. Ключевым ферментом, осуществляющим расщепление пирувата, является лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

В организме человека любые ткани имеют способность синтезировать пируват и лактат из глюкозы. Красные кровяные тельца в ходе регенерации АТФ синтезируют молочную кислоту в ходе анаэробного гликолиза, но не способны использовать лактат. Остальные ткани организма способны к расщеплению молочной кислоты путем осуществления реакции образования ацетил-КоА с помощью пируватдегидрогеназы. ЛДГ является катализатором образования лактата и пирувата. Отношение лактата к пирувату является постоянным и пропорциональным к соотношению НАДН к НАД⁺. В норме отношение лактата к пирувату варьируется в пределах от 4 : 1 до 10 : 1. Уровень лактата в плазме крови здорового человека составляет 0,4–1,0 ммоль/л, однако его верхняя граница может достигать 20 ммоль/л. Высокий уровень лактата определяет высокий уровень пирувата и/или высокую концентрацию НАДН в цитозоле. Высокое значение отношения НАДН к НАД⁺ появляется при низком уровне удаления НАДН в условиях гипоксии или реже – повышенной продукции НАДН при низком уровне насыщения кислородом крови и/или окисления этанола в печени. Концентрация пирувата увеличивается при его усиленной продукции, преобладающей над его утилизацией. Скорость синтеза пирувата увеличивается в 50 раз и более при условии, если или глюкоза, или гликоген нужны для синтеза АТФ в условиях гипоксии.

Развитие брадикардии и снижение минутного объема сердечного выброса связаны с развитием критического дефицита бикарбонатных буферов. Также при лактацидемии развивается блокада адренергических рецепторов сердечно-сосудистой системы, угнетается хронотропное и констриктивное действие катехоламинов, что может способствовать развитию шока.

В результате действия механизма активного переноса избыточный лактат проникает через гематоэнцефалический барьер, что повышает его уровень в головном мозге в 3–4 раза по сравнению с нормальным уровнем лактата в крови, что вызывает нейротоксический эффект.

Этиология развития лактацидемии у каждого пациента индивидуальна, но имеет непосредственную связь с одним из видов гипоксии. Тканевая гипоксия является одной из основных причин развития лактат-ацидоза и развивается при нарушении транспорта кислорода в случаях патологии легких, нарушениях макро- и микроциркуляции, дефектах функций гемоглобина.

Гиперлактацидемическая кома у пациентов с сахарным диабетом развивается при действии совокупности этиологических факторов.

Патогенез лактат-ацидоза, вызванного бигуанидами, основан на нарушении метаболизма пировиноградной кислоты: происходит ускорение ее прохождения через мембраны митохондрий и, как следствие, более быстрое образование лактата. В обычных условиях лактат быстро поступает из крови в печень, превращаясь в гликоген, но при лактацидемии синтез молочной кислоты осуществляется в большем количестве, чем в норме, что превышает возможности печени по синтезу гликогена [2, 3, 6, 7].

Причины лактат-ацидоза

1. Тяжелые инфекционные и воспалительные процессы у пациента с сахарным диабетом.

2. Низкая насыщенность кислородом крови при заболеваниях, сопровождающихся дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, например при хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, анемии и др.

3. Гепатит, цирроз печени с развитием гепатаргии.

4. Нефриты с развитием хронической почечной недостаточности.

5. Массивная кровопотеря.

6. Острый инфаркт миокарда.

7. Хронический алкоголизм.

8. Лечение бигуанидами – метформином (при наличии заболеваний печени и почек даже терапевтическая доза препарата способна спровоцировать лактацидемию).

Чаще всего гиперлактацидемическую кому потенцируют тканевая гипоксия, заболевания печени с развитием печеночной недостаточности или сосудистый коллапс.

Нередко лактацидемия является результатом несвоевременного лечения сахарного диабета на фоне гипоксических поражений. Каждый врач обязан помнить о всех причинах, способных вызвать данное критическое состояние, и как можно раньше проверить концентрацию молочной кислоты в плазме крови.

Высокая вероятность развития молочнокислотного ацидоза у пациентов с сахарным диабетом связана с процессом декомпенсации сахарного диабета и прогрессии хронической кислородной недостаточности вследствие повышенной концентрации гликированного гемоглобина. Также пациенты пожилого возраста, страдающие сахарным диабетом 2-го типа, могут иметь другие сопутствующие патологические состояния, протекающие с развитием хронической гипоксии. Усиленному синтезу лактата способствует уменьшение концентрации мышечной пируватдеги-

дрогеназы, возникающее вследствие недостатка инсулина при сахарном диабете. Ранее главной причиной молочнокислого ацидоза у пациентов с сахарным диабетом было употребление препаратов бигуанидов, активизирующих процесс анаэробного гликолиза в тонком отделе кишечника и мышечной системе, тем самым увеличивая синтез лактата и уменьшая процесс глюконеогенеза в печени. В наше время бигуаниды не приводят к значительному накоплению лактата [1–3].

Классификация лактат-ацидоза

В соответствии с клинической классификацией причин лактат-ацидоза по Cohen и Woods (1976), которая до сих пор не потеряла своей актуальности, по этиопатогенетическим механизмам молочнокислый ацидоз делят на две группы: тип А и тип В.

Молочнокислый ацидоз, развивающийся на фоне низкой тканевой перфузии или оксигенации крови, относится к быстрому типу (тип А). Его развитие может быть связано с повышенной продукцией лактата при таких состояниях, как кардиогенный шок, эндотоксический, гиповолемический шок, болезни легких, тяжелых анемиях, дефектах гемоглобина или с недостаточной утилизацией лактата при болезнях печени, феохромоцитоме, отравлении окисью углерода.

Нарушение обмена лактата при отсутствии гипоксии относится к медленному типу (тип В), развитие которого связано с повышенным уровнем гликолиза при недостатке АТФ, нарушениями процесса окислительного фосфорилирования, недостаточным расщеплением лактата при низком содержании тиамина, повышенной продукцией АТФ из жировой ткани или сниженным синтезом АТФ, низким уровнем превращения лактата в глюкозу. Также данное патологическое состояние развивается при дефекте в функционировании клеток печени, что приводит к нарушению глюконеогенеза. При опухолевых заболеваниях отмечается усиленный синтез лактата даже в аэробных условиях. Уменьшение скорости выведения лактата чаще всего связано с печеночной недостаточностью. Больные с почечной недостаточностью также относятся к группе наблюдения людей с риском развития лактацидотической комы.

Лактат-ацидоз типа В развивается в условиях нормальной общей перфузии тканей и представляет собой менее опасное состояние. Его делят на три подтипа в соответствии с этиологией:

В1 – связан с почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом или опухолевыми заболеваниями.

В2 – связан с действием различных лекарственных препаратов и токсинов, в том числе бигуанидов, алкоголя, препаратов железа, изониазида, зидовудина и салицилатов.

В3 – возникает при врожденных нарушениях обмена веществ [3, 6, 9].

Клиника

Лактат-ацидоз имеет стремительное развитие, выраженность клинических симптомов увеличивается от общего недомогания и слабости до коматозного состояния за несколько часов. По степени

тяжести лактацидотическую кому делят на поверхностную, выраженную, глубокую и терминальную. Симптоматика обусловлена нарушениями кислотно-основного равновесия. Предшествующими клиническими проявлениями комы выступают диспепсия, стенокардия, которая не купируется приемом нитроглицерина, сонливость, достигающая оглушенности, сопора и комы.

Трудности выявления молочнокислого ацидоза связаны с тем, что есть только один специфический признак, который наталкивает на мысль о развитии данной патологии, и он не всегда остается замеченным. Это боль в мышцах, связанная с избыточным накоплением лактата, похожая на миалгию после интенсивной физической тренировки, не купирующаяся анальгетиками.

Ключевым симптомокомплексом развития лактат-ацидоза является нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная ацидозом. При отсутствии своевременного лечения пациент падает в кому.

Наличие у пациента лактат-ацидоза подтверждают:

- отсутствие реакции на введение вазопрессоров (вследствие гибели $\alpha 1$ -адренорецепторов сосудов в условиях декомпенсированного ацидоза) при компенсации объема циркулирующей крови;

- отсутствие компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при гиповолемии как следствие сниженной возбудимости миокарда в условиях декомпенсированного ацидоза.

Клиническая картина схожа с состоянием при кетоацидозе, только отсутствует специфический запах ацетона от пациента. Важно отметить, что часто эти два вида ацидоза находятся в комбинации.

Лактацидотическая кома протекает с понижением температуры тела, выраженным падением артериального давления и снижением ЧСС, угнетением дыхания до появления патологического дыхания Курсмауля и выраженной дегидратацией [3, 6, 7].

Диагностика

Диагностика лактат-ацидоза основывается на данных биохимического анализа крови и электролитных показателях – концентрация лактата плазмы крови, исследование КОС и анионного интервала (anion gap).

1. Диагноз лактат-ацидоза ставят при концентрации лактата сыворотки крови более 2 ммоль/л, реже 2,2–4,0 ммоль/л.

2. Гликемия: любая, чаще гипергликемия.

3. Часто – повышение уровня креатинина, калия.

4. Декомпенсированный метаболический ацидоз: $\text{pH} < 7,3$, концентрация бикарбонатов в сыворотке ≤ 18 ммоль/л, анионная разница $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \geq 10-15$ ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию) [2, 4, 12, 15].

Данное состояние необходимо дифференцировать с кетоацидозом у пациентов с сахарным диабетом, при котором отмечаются кетонурия и кетонемия, выраженная гипергликемия и специфический запах ацетона от больного (табл.). В отличие от

Таблица. Дифференциальная диагностика гиперлактацидемической и кетоацидотической ком

Table. Differential diagnosis of hyperlactacidemic and ketoacidotic comas

Признак	Гиперлактацидемическая	Кетоацидотическая
Предвестники	Тошнота, рвота, боль в мышцах	Общая слабость, рвота, сухость во рту
Особенности прекоматозного состояния	Стенокардия, не купирующаяся приемом нитроглицерина	Постепенная утрата сознания
Темп развития	Относительно быстрый	Характерно постепенное начало
Запах ацетона при дыхании	Отсутствует	Выражен
Дыхание Куссмауля	Возможно	Часто
Тонус мышц	Обычный	Снижен
Гликемия, ммоль/л	До 16,6	22–45
Глюкозурия	Низкая	Высокая
Кетонемия	Редко	Высокая
Кетонурия	Редко	Высокая
Калий в крови	Норма или повышен	Снижен
Натрий в крови	Норма	Норма или снижен
Гиперлактацидемия	+	–

гиперосмолярной комы при лактацидемической наблюдаются дыхание Куссмауля, гипотермия, невыраженная гипергликемия, нормальная концентрация натрия и повышенная – калия, низкий уровень бикарбонатов, выраженная гиперлактацидемия и гиперпируватемия. Для уремического ацидоза характерен высокий уровень креатинина в крови (более 180 мкмоль/л).

Бывает временное и клинически невыраженное повышение концентрации лактата в крови после тяжелой физической активности и судорог, при повышенном поступлении углеводов, алкогольной интоксикации, эмоциональном стрессе [3–5, 8].

Лечение

Лечение данного состояния проводят в отделении реанимации и интенсивной терапии. Оно направлено на выведение из организма лактата и метформина (в случае его употребления больным), борьбу с шоком, гипоксией, ацидозом и электролитными нарушениями. Также проводят терапию сопутствующих патологий, способствующих развитию лактат-ацидоза.

При развитии лактат-ацидоза, связанного с острой передозировкой метформина, необходимо провести промывание желудка и назначить энтеросорбенты [10–12, 16, 20–23].

Лечение лактат-ацидоза типа А направлено на улучшение тканевой перфузии, борьбу с шоком, анемией, гипоксией, при этом проводят оксигенотерапию, восстановление объема внутрисосудистой жидкости с помощью растворов электролитов, коллоидных растворов, плазмы или цельной крови и ее компонентов, вводят вазодилататоры. Категорически запрещается применение вазоконстрикторов, так как возможны ухудшение состояния пациента и усиление лактат-ацидоза в связи со снижением перфузии тканей на периферии.

При лактацидозе типа В важная роль отводится терапии заболеваний и состояний, послуживших причиной лактат-ацидоза.

При лечении лактат-ацидоза типа В первую роль отводят терапии сопутствующих патологий, напрямую влияющих на развитие данного состояния.

Следует помнить, что лактат-ацидоз развивается в первую очередь в результате гипоксии, поэтому для устранения этого состояния необходимо создать аэробные условия, что способствует улучшению обмена веществ в тканях и органах, тем самым подавляя процессы анаэробного гликолиза и уменьшая продукцию лактата. Для восстановления кислотно-щелочного состояния необходимо провести оксигенотерапию, целевые показатели – снижение pCO_2 до 25–30 мм рт. ст. При этом может произойти восстановление внутриклеточного pH в гепатоцитах и кардиомиоцитах, что повлияет на снижение уровня лактата. Также для снижения синтеза лактата и усиления образования гликогена необходимо повышение активности ферментов пируватдегидрогеназы и гликогенсинтетазы. Для этой цели проводят внутривенные инфузии малых доз инсулина короткого действия со скоростью 2–5 ед/ч (или 10–20 ед. каждые 4 ч) в сочетании с введением глюкозы по 5–12,5 г/ч под ежечасным контролем гликемии (оптимальный показатель 6–8 ммоль/л) [8, 9, 10, 14].

С осторожностью относятся к применению бикарбоната натрия при лактат-ацидозе, что связано с возможностью развития ряда побочных эффектов, включающих парадоксальное усиление церебральной гипоксии, возникновение отека головного мозга, уменьшение сердечного выброса и самое важное – усиление продукции лактата. Именно поэтому бикарбонат натрия применяют очень редко и в малых дозах: при $pH < 7,0$ – 100 мл 4%-ного раствора однократно, внутривенно капельно, медленно. После использования бикарбоната натрия рекомендуется повысить уровень минутной вентилиции легких, что поспособствует ускоренному выведению образовавшегося избытка CO_2 . В процессе инфузии необходимо осуществлять контроль

за ЭКГ, содержанием калия, кальция и газов крови, измерять центральное венозное давление.

При сердечно-сосудистой недостаточности и инфаркте миокарда противопоказано введение бикарбоната, поэтому используют трисамин 3,66%-ный раствор 500 мл/ч, 120 капель в минуту, но не более 1,5 г/кг в сутки. Трисамин более активный, чем бикарбонат, что проявляется его более быстрым проникновением в клетки организма и снижением концентрации водородных ионов, повышением щелочных резервов крови. Имеет выраженное преимущество в первые часы лечения резко выраженного ацидоза при pH крови ниже 6,9. Нужно отметить, что быстрое введение трисамина может вызвать угнетение дыхательного центра, снижение в крови уровня глюкозы, ионов натрия и калия.

Также возможно применение метиленового синего, который снижает образование лактата, преобразовывая его в пируват, связывая ионы водорода, отнимая их у окисленного кофактора NADH и конвертируя его в NAD⁺. Метиленовый синий вводят внутривенно капельно 50–100 мл 1%-ного раствора, в расчете 1–5 мл/кг массы тела.

Терапию лактат-ацидоза можно проводить дихлорацетатом, благодаря которому также происходит превращение лактата в пируват вследствие активации пируватдегидрогеназы. Также с учетом гемодинамических параметров необходимым является назначение вазо- и кардиотонических препаратов (допамин, адrenomиметики) [16–21].

Интенсивная терапия, направленная на борьбу с шоком, гипоксией и ацидозом, а также внутривенное введение глюкозы и инсулина не приведут к успеху, если не будет выполнено одно из основополагающих мероприятий по выведению избытка

лактата и/или метформина из организма больного – гемодиализ с использованием безлактатного буфера. Абсолютными показаниями для этого являются pH < 7,0 и уровень лактата > 90 ммоль/л. Гемодиализ позволяет сохранить жизнь примерно 60% пациентов с лактат-ацидозом [2–4, 6, 7, 9].

Прогноз

Необходимо всегда помнить, что развитие лактат-ацидоза, как правило, ведет к неутешительному прогнозу. При лактат-ацидозе типа А прогноз зависит напрямую от лечения основного заболевания, выраженности лактацидемии и, самое главное, от своевременного оказания медицинской помощи и адекватности проведения инфузионной терапии. При развитии осложнений прогноз на выздоровление ухудшается. При лактат-ацидозе типа В прогноз, как правило, неблагоприятный. Смертность пациентов при данном типе патологии возрастает от вовремя не оказанного медицинского лечения при выявлении первых симптомов этого тяжелого состояния [2, 4, 7, 12].

Профилактика

Профилактика лактат-ацидоза у пациентов с сахарным диабетом заключается в соблюдении противопоказаний к назначению метформина, своевременном контроле уровня лактата в крови, а также адекватной терапии сопутствующих патологических состояний, которые влияют на развитие гипоксии. Ведущим фактом профилактики лактат-ацидоза является достижение компенсации у больных сахарным диабетом. На сегодняшний день необходимо своевременно диагностировать сахарный диабет у пациентов группы риска и достигать стойкой компенсации углеводного обмена на протяжении всей жизни [3, 7, 8, 11].

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. Абу-Лебдекх Х. С. Сахарный диабет. В кн.: Доказательная эндокринология: руководство для врачей; пер. с англ. – 2-е изд. // ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 632.
2. Альфонсова Е. В. Изменение некоторых показателей системы гемостаза при лактат-ацидозе // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 2, № 5. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-108-114>.
3. Альфонсова Е. В., Забродина Л. А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности // Ученые записки Забайкальского государственного университета. Серия: Биологические науки. – 2014. – № 1 (54).
4. Анаев Э. Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. – 2015. – № 6. – С. 108–114.
5. Гущина Ю. Фармакологическая коррекция факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2 // Врач. – 2010. – № 7. – С. 33–35.
6. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология: Национальное руководство. – ГЭОТАР – Медиа, 2013. – С. 440–462.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. – ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2011. – С. 46, 480.

REFERENCES

1. Abu-Lebdekh Kh.S. *Sakharny Diabet, V kn.: Dokazatel'naya endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachev.* (Russ. Ed.: Abu-Lebdekh H.S. Diabetes. In: Evidence-Based Endocrinology). 2nd ed., GEOTAR-Media Publ., 2008, pp. 632.
2. Alfonsova E.V. Changes in certain parameters of the hemostatic system in case of lactic acidosis. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2013, vol. 2, no. 5. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-108-114>.
3. Alfonsova E.V., Zabrodina L.A. The role of acidosis in the mechanisms of multiple organ failure development. *Uchenye Zapiski Zabaikalskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologicheskiye Nauki*, 2014, no. 1 (54). (In Russ.)
4. Anaeiev E. Kh. Lactate and lungs: from theory to practice. *Pulmonologiya*, 2015, no. 6, pp. 108–114. (In Russ.)
5. Guschina Yu. Pharmacological management of risk factors for the development of cardiovascular complications of type 2 diabetes. *Vrach*, 2010, no. 7, pp. 33–35. (In Russ.)
6. Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Endokrinologiya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Endocrinology. National Guidelines]. GEOTAR-Media Publ., 2013, pp. 440–462.
7. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Sakharny diabet: ostrye i khronicheskiye oslozhneniya.* [Diabetes: acute and chronic complications]. ООО Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2011, pp. 46, 480.

8. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 9-й выпуск // УП ПРИНТ. – 2019. – С. 59–62.
9. Жукова Л. А., Сумин С. А., Лебедев Т. Ю. Неотложная эндокринология: Уч. пособие. – ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 35–38.
10. Комарова М. А., Бугай А. А. Лактат-ацидоз в интенсивной терапии (обзор литературы) // Сучасні аспекти військової медицини. – 2010. – № 17. – С. 469–471.
11. Потемкин В. В. Эндокринология: руководство для врачей // МИА. – 2013. – С. 776.
12. Сковцов В. В., Тумаренко А. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения сахарного диабета // Справочник врача общей практики. – 2012. – № 3. – С. 15–22.
13. Сумин С. А. Неотложные состояния // МИА. – 2013. – С. 315, 316.
14. Терехина Н. А., Акимов П. А., Анисимов Г. В. Диагностическое значение определения содержания лактата крови при черепно-мозговой травме // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 4.
15. Торшин В. А. Контроль и коррекция нарушений кислотно-основного состояния в практике интенсивной терапии // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 2, № 9. – С. 30–32.
16. Унжаков В. В., Поштаев К. Е. Методы интенсивной терапии лактат-ацидоза у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1.
17. Ходыкина Л. А. Инновационный метод лечения больных сахарным диабетом – стационар дневного и ночного пребывания // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 2.
18. Черний В. И., Шлапак И. П. Медицина неотложных состояний // Практические рекомендации № 7 (78). – 2016. – С. 146–156.
19. Alfonsova E. V., Bochkarnikova N. V., Zabrodina L. A. Histo- and ultrastructural changes in immune system organs during lactic acidosis // Eur. Researcher. – 2012. – № 6 (2). – P. 975–977.
20. American diabetes association position // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 12–54.
21. Ferrannini E. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 157–166.
22. Kondratska I. M., Mankovsky B. N. Emergencies in Diabetology. Coma // Emerg. Med. – 2014. – № 5 (60). – P. 35–39.
23. Schwartz S. L. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // Am. J. Geriatric Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 405–418.
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoschi bolnym sakharnym diabetom*. [Algorithms of medical care for diabetes patients]. 9th ed., UP PRINT Publ., 2019, pp. 59–62.
9. Zhukova L.A., Sumin S.A., Lebedev T.Yu. *Neotlozhnaya endokrinologiya: Uch. posobie*. [Emergency endocrinology. Handbook]. ООО Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2006, pp. 35–38.
10. Komarova M.A., Bugay A.A. Lactic acidosis in intensive care (literature review). *Suchasni Aspekti Viyskovoy Meditsini*, 2010, no. 17, pp. 469–471.
11. Potemkin V.V. *Endokrinologiya: Rukovodstvo dlya vrachey*. [Endocrinology. Doctors' guidelines]. MIA Publ., 2013, pp. 776.
12. Skvortsov V.V., Tumarenko A.V. Topical issues of diagnostics and treatment of diabetes. *Spravochnik Vrachy Obschey Praktiki*, 2012, no. 3, pp. 15–22. (In Russ.)
13. Sumin S.A. *Neotlozhnye Sostoyaniya*. [Medical emergency]. MIA Publ., 2013, pp. 315, 316.
14. Terekhina N.A., Akimov P.A., Anisimov G.V. Diagnostic value of blood lactate testing in traumatic brain injury. *Vestn. Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*, 2012, vol. 19, no. 4. (In Russ.)
15. Torshin V.A. Monitoring and correction of acid-base disorders in the practice of intensive care. *Meditsinskiy Alfavit*. 2015, vol. 2, no. 9, pp. 30–32. (In Russ.)
16. Unzhakov V.V., Poshataev K.E. Intensive care methods for lactic acidosis in patients with acute severe traumatic brain injury. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Zhurnal*, 2009, no. 1. (In Russ.)
17. Khodykina L.A. The innovative method of diabetes patients management in a day center and night hospital. *Permskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, vol. 29, no. 2. (In Russ.)
18. Cherniy V.I., Shlapak I.P. Emergency care. *Prakticheskiye Rekomendatsii*, no. 7 (78), 2016, pp. 146–156. (In Russ.)
19. Alfonsova E.V., Bochkarnikova N.V., Zabrodina L.A. Histo- and ultrastructural changes in immune system organs during lactic acidosis. *Eur. Researcher*, 2012, no. 6 (2), pp. 975–977.
20. American diabetes association position. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, suppl. 1, pp. 12–54.
21. Ferrannini E. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 157–166.
22. Kondratska I.M., Mankovsky B.N. Emergencies in Diabetology. Coma. *Emerg. Med.*, 2014, no. 5 (60), pp. 35–39.
23. Schwartz S.L. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am. J. Geriatric Pharmacotherapy*, 2010, vol. 8, no. 5, pp. 405–418.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.
Тел.: +7 (988) 496–34–38.

Сковцов Всеволод Владимирович

доктор медицинских наук,
доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: vskvortsov1@ya.ru
ORCID 0000-0002-2164-3537; eLibrary SPIN 7201-2980

Сковцова Екатерина Михайловна

ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом
клинической биохимии.
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Бангаров Ризван Юннадиевич

студент.
E-mail: rizvan.bangarov@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq.,
Volgograd, 400131.
Phone: +7 (988) 496–34–38.

Vsevolod V. Skvortsov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Propedeutics
of Internal Diseases Department.
Email: vskvortsov1@ya.ru
ORCID 0000-0002-2164-3537; eLibrary SPIN 7201-2980

Ekaterina M. Skvortsova

Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry
with Training Course in Clinical Biochemistry.
Email: vskvortsov1@ya.ru

Rizvan Yu. Bangarov

Student.
Email: rizvan.bangarov@yandex.ru



Последовательное применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения

А. В. КУЛИГИН, А. В. ЛУШНИКОВ, Е. Е. ЗЕУЛИНА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

РЕЗЮМЕ

Массивные акушерские кровотечения (МАК) – одно из наиболее грозных осложнений беременности, родов и раннего послеродового периода, входящих в триаду ведущих причин материнской смертности как в мире, так и в Российской Федерации. В последние годы для купирования коагулопатии, являющейся одним из клинических проявлений МАК, успешно применяют рекомбинантные и плазматические факторы системы свертывания крови, к которым относят концентрат протромбинового комплекса и VII активированный фактор системы свертывания крови (эптаког-альфа активированный). Авторы приводят результаты успешного последовательного применения указанных факторов системы свертывания крови в комплексной интенсивной терапии коагулопатического синдрома у пациентки с МАК.

Ключевые слова: массивное акушерское кровотечение, коагулопатия, рекомбинантные и плазматические факторы системы свертывания крови

Для цитирования: Кулигин А. В., Лушников А. В., Зеулина Е. Е. Последовательное применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 101-108. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108

The consistent use of recombinant and plasma coagulation factors in the intensive care of massive obstetric hemorrhage

A. V. KULIGIN, A. V. LUSHNIKOV, E. E. ZEULINA

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

ABSTRACT

Massive obstetric hemorrhage is one of the most threatening complications of pregnancy, delivery and early postpartum period, which are part of the triad of leading causes of maternal mortality both in the world and in the Russian Federation. In recent years, to stop coagulopathy, which is one of the clinical manifestations of massive obstetric hemorrhage, recombinant and plasma factors of the blood coagulation system are successfully used, which include a concentrate of prothrombin complex and activated coagulation factor VII (eptacog alfa activated). The authors present results of successful consistent use of the blood coagulation system factors within comprehensive intensive care of coagulopathy in a patient with massive obstetric hemorrhage.

Key words: massive obstetric hemorrhage, coagulopathy, recombinant and plasma factors of the blood coagulation system

For citations: Kuligin A. V., Lushnikov A. V., Zeulina E. E. The consistent use of recombinant and plasma coagulation factors in the intensive care of massive obstetric hemorrhage. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 101-108. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108

Для корреспонденции:

Кулигин Александр Валерьевич
E-mail: avkuligin@yandex.ru

Correspondence:

Aleksandr V. Kuligin
Email: avkuligin@yandex.ru

Массивные акушерские кровотечения (МАК) – одно из наиболее грозных осложнений беременности, родов и раннего послеродового периода, входящих в триаду ведущих причин материнской смертности как в мире, так и в Российской Федерации. Основной причиной развития этого осложнения (70%) является послеродовая гипотония матки, 20% приходится на отслойку плаценты и травматизацию матки и родовых путей, около 10% причин составляют аномальные положения и вращения плаценты с последующим нарушением отделения последней, около 1% приходится на коагулопатические кровотечения. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире наблюдается 14 000 000 послеродовых кровотечений, из которых 120 000–140 000 заканчиваются материнской смертностью (в том числе 50% в первые 24 ч) и 20 000 – материнской заболеваемостью [16]. В США кровотечения в 12% случаев являются причиной материнской смертности, в Великобритании признаны третьей по частоте причиной материн-

ской смертности; в РФ в 2016 г. МАК стали второй среди причин материнской смертности, составив 18,6%. При этом в США предотвратимыми были признаны 73% случаев материнской смерти от МАК, в Великобритании – 53%, в РФ аналогичный показатель составил 62,2%, это свидетельствует о том, что при своевременной диагностике и комплексных анестезиолого-реанимационных, хирургических и трансфузиологических мероприятиях закономерно достижение благоприятного результата [5–7, 15].

Одно из направлений интенсивной терапии МАК – коррекция развивающейся коагулопатии, важным компонентом которой является применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови (ССК). Максимально раннее применение этого класса препаратов зафиксировано в отечественных клинических рекомендациях и протоколах лечения [1, 4, 6]. В настоящее время в лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения РФ наиболее часто применяются VIIa рекомбинантный фактор (эптаког-альфа акти-

вированный, коммерческие названия «Коагил-VII» и «НовоСэвен») и концентрат протромбинового комплекса (КПК), содержащий комплекс II, VII, IX и X плазматических факторов ССК (коммерческие названия «Протромплекс 600», «Октаплекс», «Коаплекс»). Для указанных препаратов характерны следующие особенности действия: если концентрат факторов протромбинового комплекса способен быстро восполнить дефицит ряда плазменных факторов системы гемостаза (опережая эффект плазмы на 30–40 мин, фактически выигрывая время на размораживание плазмы), то эптаког-альфа активированный действует более локально, обеспечивая формирование «суперплотного» сгустка в зоне повреждения [3]. Указывается возможность повторного применения (в случае необходимости) КПК через 20 мин после введения, а эптаког-альфа активированного – через 2–3 ч после такового [2]. Отмечается большая вероятность развития тромбоэмболических осложнений при применении КПК, но при этом он же содержит и естественные антикоагулянты. Следует отметить, что среди ряда врачей – анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов бытует мнение о равнозначности действия этих препаратов и отсутствии разницы между ними. Приводимый нами случай последовательного применения КПК и эптаког-альфа активированного иллюстрирует нерациональность такого мнения и подтверждает наличие четких показаний к их применению, а также возможность последовательного применения с соблюдением требований динамического лабораторного мониторинга.

Приводим описание клинического наблюдения

Пациентка Б. (32 года; масса тела 82 кг; рост 176 см) поступила в акушерское отделение патологии беременности ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» 09.01.2020 г. в плановом порядке из одного из близлежащих районов Саратовской области. По результатам осмотра и обследования в течение 1-х сут поставлен диагноз: беременность 40 недель, головное предлежание; хроническая гипоксия плода; нарушение гемодинамики Ia степени.

Сопутствующие заболевания: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; миопия слабой степени; анемия беременных легкой степени (гемоглобин – 94 г/л, эритроциты – $3,49 \times 10^{12}/л$; гематокрит – 25,8%, при этом уровень тромбоцитов – $403 \times 10^9/л$); вегетососудистая дистония по гипотоническому типу.

В анамнезе – трое самопроизвольных неосложненных срочных родов (2006, 2011, 2017 гг.), два самопроизвольных выкидыша (2010 и 2017 гг., на сроке 3 и 6 недель беременности соответственно), замершая беременность в 2015 г. на сроке 7 недель. По поводу последнего выкидыша и замершей беременности выполнялись выскабливания полости матки. Гинекологический анамнез отягощен эрозией шейки матки, по поводу которой выполнена диатермокоагуляция в 2011 г., и эндометриозом,

осложнившимся эпизодом метроррагии в 2018 г. С настоящей беременностью встала на учет в женскую консультацию по месту жительства при сроке беременности 9 недель, наблюдение регулярное, течение беременности без осложнений. Составлен консервативный план ведения родов, отмечен повышенный риск гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде (учитывая предстоящие IV роды). Назначены спазмолитики (дротаверин 40 мг 3 р/д перорально), препараты железа (Феррум Лек 100 мг перорально 1 р/д), санация родовых путей хлоргексидином 160 мг/сут вагинально. С 09.01.2020 г. по 15.01.2020 г. пациентку лечили в условиях акушерского отделения патологии беременности. Исходные показатели системы гемостаза – в пределах нормы (фибриноген – 4,6 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 27 с; международное нормализованное отношение (МНО) – 0,92), равно как и данные биохимического анализа крови.

В 00:40 16.01.2020 г. с началом родовой деятельности пациентка переведена в родовое отделение, катетеризирована периферическая вена катетером 18G, внутримышечно введено 40 мг дротаверина. Начато КТГ-мониторирование. Однако при записи КТГ обращено внимание на имевшие место ранние децелерации после каждой схватки со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) у плода до 80–90 в 1 мин с последующим восстановлением сердечного ритма. В 01:22 выполнена амниотомия, в результате которой установлен меконияльный характер околоплодных вод. Учитывая полученные данные клинических и инструментальных исследований, диагностирован острый дистресс плода, что потребовало изменения плана ведения родов на оперативный (кесарево сечение). В 01:30 16.01.2020 г. пациентка переведена в операционную.

По результатам осмотра врачом – анестезиологом-реаниматологом, учитывая прием жидкости менее 1 ч назад и обусловленный этим высокий риск аспирационных осложнений, принято решение о проведении спинальной анестезии с резервным вариантом перехода на тотальную внутривенную анестезию (ТВВА) с миоплегией и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Субарахноидально введено 4 мл 0,5%-ного раствора бупивакаина на фоне стандартной премедикации (атропин сульфат 0,5 мг в/в, дексаметазон 8 мг в/в, феназепам 1 мг в/в). Начало операции через 9 мин от момента поступления пациентки в операционную.

Выполнены лапаротомия по Г. И. Пфанненштилю, кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте. После извлечения ребенка, состояние которого оценено врачом-неонатологом на 3 – 5 – 5 баллов по шкале В. Ч. Апгар по причине аспирации меконияльными водами, учитывая особенности анамнеза, в качестве утеротоника введено в/в 100 мг карбетоцина. В ходе операции начата антибактериальная терапия цефтриаксоном 1,0 в/в и метронидазолом 500 мг в/в. Во время операции

отмечено варикозное расширение вен нижнего сегмента матки с кровотечением, что потребовало дополнительного гемостаза. Интраоперационная кровопотеря оценена в 700 мл.

Течение анестезии гладкое. Показатели гемодинамики при поступлении в операционную составляли: АД = 120/70 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 100 мин⁻¹. Колебания указанных параметров: АД = 90–120/55–70 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 92–116 мин⁻¹, SpO₂ = 97–99% без дополнительной оксигенотерапии. Объем инфузионной терапии – 1 250 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и 500 мл 6%-ного раствора ГЭК 130 (суммарно 1 850 мл с учетом 100 мл 0,5%-ного раствора метронидазола). Учитывая повышенную кровоточивость при ушивании нижнего сегмента матки, введено 1 000 мг транексамовой кислоты. Диурез за время операции, оконченной в 02:30 (длительность 51 мин), составил 50 мл. На момент окончания оперативного вмешательства: АД = 90/60 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 100 мин⁻¹, SpO₂ = 98%. В 02:35 16.01.2020 г. пациентка переведена в палату реанимации и интенсивной терапии для динамического наблюдения с рекомендациями продолжения антибактериальной терапии сочетанием цефтриаксона 2 г/сут и метронидазола 1 500 мг/сут, обезболивания наркотическими анальгетиками, утеротонической терапии окситоцином по 5 ед 2 р/сут и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений дальтепарином 5 000 ед/сут с началом через 6 ч после окончания оперативного родоразрешения.

Через 1 ч после перевода в палату (03:35 16.01.2020 г.) дежурным врачом – анестезиологом-реаниматологом и врачом – акушером-гинекологом, осуществлявшими динамическое наблюдение за пациенткой, при массаже матки отмечено выделение обильных кровянистых лохий без сгустков. При этом матка после массажа плотная, хорошо сократившаяся. Пациентка в сознании. Кожа бледная, сухая, теплая. Учитывая развившееся кровотечение в раннем послеоперационном периоде, сразу же начата ингаляция O₂ через лицевую маску. Параметры гемодинамики на момент развития кровотечения составляли: АД = 90/60 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 84 мин⁻¹, SpO₂ = 98% на фоне оксигенотерапии. Катетеризированы дополнительно две периферические вены катетерами 16G, начата инфузия 500 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и коллоидов (500 мл 6%-ного раствора ГЭК 130), дополнительно введено 1 000 мг транексамовой кислоты, начато размораживание свежезамороженной плазмы (СЗП) (четыре дозы, согласно «правилу четверок» [6]), забрана кровь для оценки общего анализа крови, тромбоэластограммы, коагулограммы, проведения биохимического анализа крови. К 04:00, несмотря на осуществленную к тому моменту трансфузию двух доз СЗП, кровотечение из половых путей продолжалось несмотря на хороший тонус матки. Отмечено диффузное промокание накладок на послеоперационной ране. Суммарная

кровопотеря (вместе с интраоперационным этапом) оценена в 1 200 мл (в палате реанимации кровопотерю оценивали с помощью гравиметрического метода). Коллективно дежурной бригадой принято решение о необходимости хирургического устранения источника кровотечения.

В 04:00 16.01.2020 г. пациентка повторно переведена в операционную для остановки кровотечения. Состояние оставалось тяжелым за счет массивной акушерской кровопотери. Перед переводом из палаты: АД = 100/60 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 94 мин⁻¹, SpO₂ = 98% на фоне оксигенотерапии через лицевую маску. Обратило на себя внимание, что в момент поступления в операционную, несмотря на продолжение инфузионно-трансфузионной терапии и повышение АД до 125/75 мм рт. ст. (при Ps = ЧСС = 115 мин⁻¹), уровень SpO₂ кратковременно снизился до 88% в ответ на прекращение оксигенотерапии в течение трехминутной транспортировки. Данные анализов к началу операции: снижение уровня гемоглобина до 69 г/л, эритроцитов до $2,54 \times 10^{12}/л$, гематокрита до 14,7%. Это послужило основанием для трансфузии четырех доз эритроцитной взвеси. По результатам тромбоэластографии – выраженная гипокоагуляция с активацией фибринолиза (рис. 1): «K» не определялся, Angle = 10,3; MA = 4,2 мм; G = 0,2 EPL/LY30 = 57,2%, CI не определялся. Концентрация фибриногена по данным коагулограммы составляла 0,8 г/л, АЧТВ = 56 с, МНО = 2,46. Количество тромбоцитов снизилось до $147 \times 10^9/л$, уровень общего белка – до 46,9 г/л, а уровень билирубина возрос до 21,7 мкмоль/л.

Решено провести ТВВА с миоплегией и ИВЛ, использованы кетамин (суммарно за время операции 500 мг) и фентанил (суммарно 0,6 мг). Осуществлялась ИВЛ аппаратом Dräger Fabius в режиме SIMV с параметрами: V_E = 600 мл, f = 14 мин⁻¹, Ri = 15–17 см H₂O, FiO₂ = 50%, SpO₂ = 97–99%. Пульс на лучевой артерии – 136–140 мин⁻¹, АД = 130–140/80–90 мм рт. ст.

Продолжена инфузия кристаллоидов (до 2 000 мл) в три периферические вены (катетеры 16G и 18G). Учитывая выраженную коагулопатию, выявленную перед релапаротомией, введено 1 000 МЕ концентрата протромбинового комплекса («Октаплекс»). Осуществлена трансфузия шести доз СЗП (1 200 мл), начата трансфузия эритроцитарной взвеси. С момента начала операции подключен Cell-Saver «Haemonetiks 5+» для реинфузии аутокрови. Диурез около 50 мл/ч. На фоне реализации программы в ране начал формироваться рыхлый нестойкий сгусток. Выполнено повторное исследование системы гемостаза – отмечена некоторая положительная динамика, однако сохранялась тенденция к гипокоагуляции (CI = -2,9, Angle = 47,9; MA = 34,5); G (плотность сгустка) недостаточна – 2,6; EPL/LY30 (активация фибринолиза) снизилась до 7% (рис. 2). Концентрация фибриногена возросла до 1,8 г/л. АЧТВ = 31 с, МНО = 1,23. В общем анализе крови, который взят еще до начала гемо-

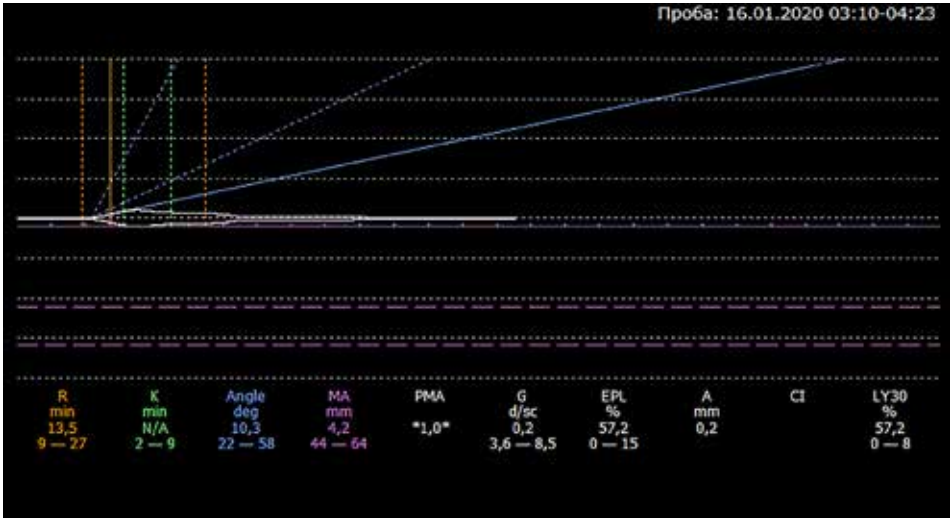


Рис. 1. Результат тромбоэластографии № 1 (состояние гемостаза у пациентки Б. при развитии гипотонического кровотечения в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения)

Fig. 1. The result of thromboelastography no. 1 (hemostasis in Patient B. who developed hypotonic bleeding in the early postoperative period after cesarean section)

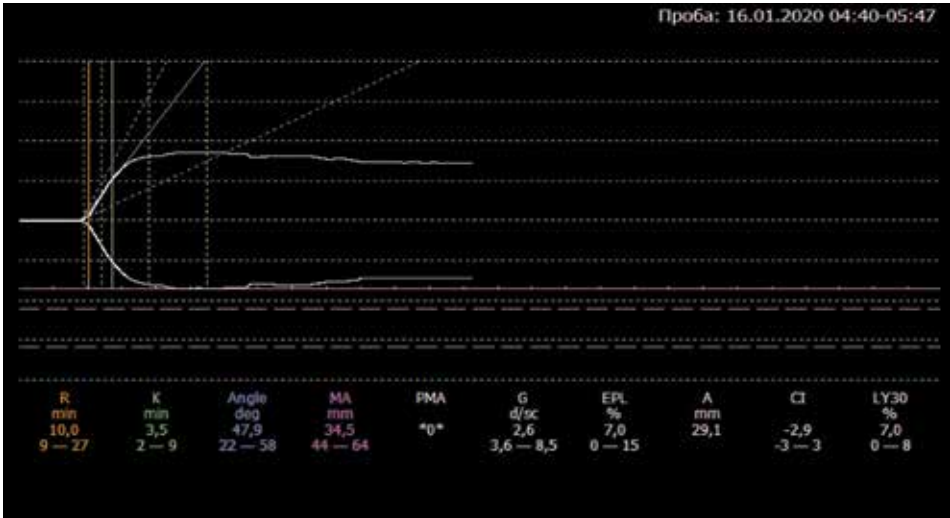


Рис. 2. Результат тромбоэластографии № 2 (состояние гемостаза у пациентки Б. после введения 1 000 МЕ КПК; «Октаплекс»)

Fig. 2. The result of thromboelastography no. 2 (hemostasis in Patient B. after the introduction of 1,000 IU of PCC, Octaplex)

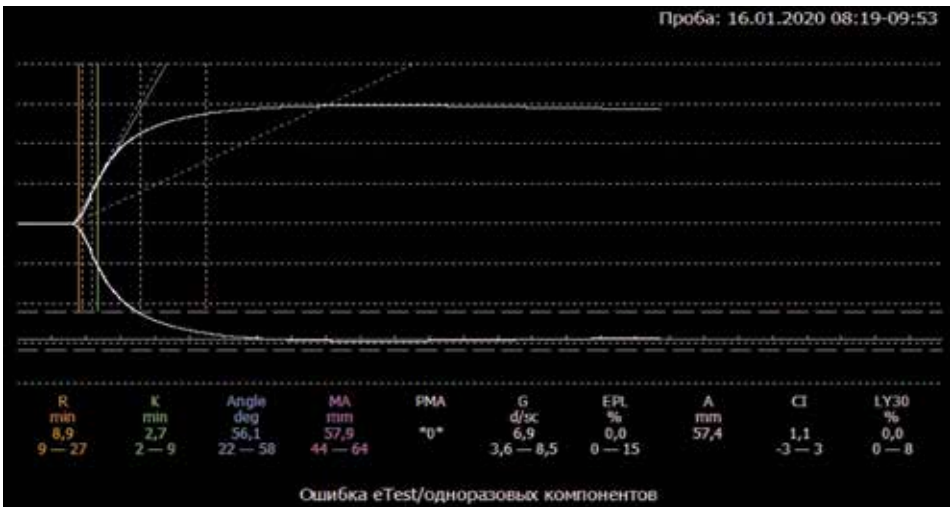


Рис. 3. Результат тромбоэластографии № 3 (состояние гемостаза у пациентки Б. после введения 4,8 мг эптакога-альфа; «Коагил VII»)

Fig. 3. The result of thromboelastography no. 3 (hemostasis in Patient B. after administration of 4.8 mg of eptacog alpha, Coagil VII)

трансфузии, – выраженная постгеморрагическая анемия (гемоглобин – 40 г/л; гематокрит – 11%; эритроциты – $1,4 \times 10^{12}$ /л).

Выявленные нарушения гемостаза и анемия, обусловившие проявления гемической гипоксии (выраженная тахикардия), явились показанием к немедленному восполнению дефицита переносчиков кислорода (трансфузия четырех доз эритроцвези на фоне проводимой реинфузии аутокрови), продолжению восполнения дефицита плазменных факторов системы гемостаза (дополнительно перелито еще три дозы СЗП – до 25 мл/кг). Наличие гипокоагуляции, рыхлого сгустка в ране явились показанием к применению двух доз (4,8 мг) эптаког-альфа активированного («Коагил»).

Объем повторного оперативного вмешательства – релапаротомия по Г. И. Пфанненштилю, экстирпация матки с левой маточной трубой (имбибированной кровью), дренирование брюшной полости. Длительность повторной операции составила 02 ч 02 мин (04:28 – 06:30 16.01.2020 г.).

На фоне проводимых мероприятий анестезиолого-реанимационного и хирургического характера отмечена положительная динамика – кровотечение остановлено. Состояние больной расценено как тяжелое за счет МАК. Сознание угнетено медикаментозно. Кожный покров бледный, сухой, теплый на ощупь. Видимые слизистые бледно-розовые. После завершения гемотрансфузии и реинфузии аутокрови – пульс удовлетворительных качеств, с частотой 92–100 мин⁻¹, АД = 130–140/75–85 мм рт. ст., диурез – 150 мл (за время операции). Общий объем кровопотери, с учетом двух оперативных вмешательств и междооперационного периода, оценен в 3 000 мл.

Инфузионно-трансфузионная программа в ходе релапаротомии составила 5 740 мл, в том числе кристаллоиды – 2 000 мл, СЗП – 2 000 мл, эритроцвезь – 1 300 мл, аутокровь – 440 мл.

Решено продолжить ИВЛ до восстановления сознания и адекватного мышечного тонуса. Через 1 ч после окончания операции (07:30 16.01.2020 г.) больная переведена в палату реанимации. В это же время повторена оценка системы гемостаза, выполнен общий и биохимический анализ крови. Отмечена положительная динамика: по данным тромбоэластограммы – нормокоагуляция (CI = 1,1, Angle = 56,1; MA = 57,9; G = 6,9; EPL/LY30 = 0) (рис. 3), уровень тромбоцитов несколько снизился до 119×10^9 /л; уровень фибриногена увеличился до 2,92 г/л; АЧТВ – 27,7 с, МНО – 0,65; гемоглобин – 97 г/л; гематокрит – 26,2%; эритроциты – $3,54 \times 10^{12}$ /л. Показатели газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови в пределах референтных значений.

В палате реанимации продолжена ИВЛ аппаратом в режиме SIMV с параметрами: V_E = 600 мл, f = 12 мин⁻¹, R_i = 15–17 см H₂O, FiO₂ = 40% с последующим снижением до 25%. SpO₂ = 97–99%, показатели кислотно-основного и газового состава крови компенсированы. Гемодинамика устойчи-

ва, пульс удовлетворительных качеств, с частотой 88–96 мин⁻¹, АД = 120–135 и 75–85 мм рт. ст. Через 3 ч при восстановлении сознания, рефлексов, мышечного тонуса пациентка переведена на спонтанное дыхание с последующей экстубацией.

В течение 1-х сут после оперативного вмешательства терапия предусматривала антибактериальную терапию цефтриаксоном (4 г/сут) в сочетании с метронидазолом (1 500 мг/сут), обезболивание наркотическими анальгетиками, профилактику тромбоэмболических осложнений дальтепарином (5 000 ед/сут с началом через 6 ч после окончания повторного оперативного вмешательства), инфузионную терапию кристаллоидами (2 000 мл). Состояние пациентки за этот период оценивалось как стабильно тяжелое. Сознание ясное, пациентка ориентирована в собственной личности, пространстве и времени, неврологического дефицита не отмечалось. Функции систем внешнего дыхания и кровообращения устойчивы. Колебания показателей гемодинамики: АД = 110–120/65–75 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 72–80 мин⁻¹, SpO₂ = 96–98% без дополнительной оксигенотерапии. Диурез за 1-е сут наблюдения составил 2 400 мл, по дренажу из брюшной полости получено 120 мл геморрагического отделяемого, что позволило удалить дренаж. К концу 1-х сут: АЧТВ – 27,7 с; гемоглобин – 78 г/л; гематокрит – 21,2%; эритроциты – $2,83 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 130×10^9 /л. Уровень общего белка – 50,5 г/л, билирубин – 13 мкмоль/л.

В дальнейшем состояние пациентки оставалось стабильным, на 3-и сут пациентка переведена в акушерское послеродовое отделение в удовлетворительном состоянии. Выписана из стационара на 8-е сут после оперативного вмешательства со следующими лабораторными показателями: гемоглобин – 83 г/л; гематокрит – 23,0%; эритроциты – $3,04 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 360×10^9 /л. АЧТВ – 30,2 с.

Результаты и обсуждение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о высокой эффективности последовательного применения плазматических и рекомбинантных факторов ССК в комплексе интенсивной терапии для коррекции нарушений системы гемостаза, возникающих при МАК. Применение концентрата протромбинового комплекса позволило восстановить нарушенный коагуляционный потенциал и выиграть время для восполнения плазменных факторов ССК, а включение в программу интенсивной терапии эптаког-альфа активированного при недостаточной плотности сгустка в ране и тенденции к гипокоагуляции привело к быстрой коррекции указанных нарушений, что, несомненно, способствовало снижению объема кровопотери и положительно повлияло на благоприятный исход данного критического состояния.

Концентрат протромбинового комплекса и эптаког-альфа активированный чаще используют в качестве «терапии спасения» при массивных кровотечениях, которые не удается остановить пе-

реливанием компонентов крови, хирургическим путем. Какой препарат может применяться и в каких ситуациях? В исследовании, выполненном I. Baugram et al. [8], сравнили эффективность применения концентрата протромбинового комплекса (25 больных, доза 50–100 МЕ/кг) и эптакога-альфа активированного (10 больных, доза 60–120 мкг/кг) у детей с кровотечением или коагулопатией, которым проводили хирургические вмешательства или инвазивные процедуры. После введения обоих препаратов достигалось уменьшение протромбинового времени, АЧТВ. Нормализация гемостаза или остановка кровотечения была достигнута у 7 из 10 детей (70%), получивших эптаког-альфа активированный, и у 18 из 25 детей (72%), получивших концентрат протромбинового комплекса, т. е. оба препарата оказались одинаково эффективны.

Концентрат протромбинового комплекса и эптаког-альфа активированный для лечения кровотечения во время оперативных вмешательств у кардиохирургических больных сравнивали в исследовании S. L. Mehringer et al. [13]. Больные получали концентрат протромбинового комплекса (средняя доза 26,5 МЕ/кг) или эптаког-альфа активированный (средняя доза 66,2 мкг/кг), решение о введении концентратов факторов принимал хирург. Между группами не было различий в величине кровопотери, поступлении отделяемого по дренажам в течение первых 24 ч после операции, частоте реэксплорации. Однако в группе концентрата протромбинового комплекса, по сравнению с эптакогом-альфа активированным, меньше потребовалось СЗП (2,4 и 4,2 дозы соответственно; $p = 0,016$) и был меньше срок пребывания в стационаре (11,7 и 15 сут; $p = 0,048$). Частота тромбоэмболических осложнений в группах не различалась. Авторы сделали вывод, что в отношении лечения кровотечений при кардиохирургических операциях концентрат протромбинового комплекса столь же эффективен, как и эптаког-альфа активированный.

Вместе с тем в современной литературе не существует единого мнения о применении концентрата протромбинового комплекса в акушерстве, хотя публикации с описанием клинических случаев применения концентрата протромбинового комплекса в терапии МАК встречаются. G. Michalska-Krzanowska [14] описала случаи проведения акушерских хирургических вмешательств, которые связаны с повышенным риском нарушений гемостаза, где польза от применения препаратов концентрата протромбинового комплекса (в описанных случаях – Октаплекс) не ограничивается гемостатическим эффектом. Применение этого препарата приводило к уменьшению потребности в средствах для трансфузионной терапии и препаратах крови и тем самым – к снижению рисков, связанных с иммунизацией и инфекциями, а также к снижению вероятности развития ранних

и поздних осложнений, обусловленных массивной кровопотерей и трансфузиями. Это позволяло на раннем этапе прервать порочный круг развития гемодилуционной коагулопатии и уменьшить затраты на трансфузию эритроцитарной массы и СЗП. Тем не менее автор обращает внимание на то, что точная оценка соотношения польза – риск в отношении применения препаратов концентрата протромбинового комплекса при МАК отсутствует и их следует использовать только в ситуациях, когда традиционно проводимое лечение неэффективно.

Максимально раннее применение эптакога-альфа активированного и концентрата протромбинового комплекса при МАК и связанной с ней коагулопатии внесено в большинство отечественных и зарубежных руководств [1, 4, 6, 7, 9–12, 15]. При этом применение концентрата протромбинового комплекса рекомендуется как временная мера до трансфузии СЗП (ссылаясь на недостаточную изученность действия препарата в акушерстве), а активированного эптакога-альфа не рассматривается как рутинная мера по остановке кровотечения (вводится при неконтролируемом кровотечении). Оговаривается возможность повторного применения указанных препаратов. В инструкции по применению препарата «Коагил-VII» при регламентации взаимодействия с другими препаратами не рекомендуется одновременное введение эптакога-альфа активированного и концентрата протромбинового комплекса в силу неизученности взаимодействия препаратов этих категорий (равно как и с антифибринолитиками). Вместе с тем в инструкциях по применению концентрата протромбинового комплекса нет прямых указаний на нежелательность его использования с эптакогом-альфа активированным. В нашем случае последовательное применение концентрата протромбинового комплекса и эптакога-альфа активированного в условиях назначения в послеоперационном периоде у пациентки низкомолекулярных гепаринов не сопровождалось системной гиперкоагуляцией. Очевидно, что последовательное применение указанных рекомбинантных и плазматических факторов ССК при МАК требует дополнительного изучения и возможно только в условиях всестороннего динамического лабораторного мониторинга показателей системы гемостаза и проведения тромбопрофилактики в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Клиническое наблюдение демонстрирует возможность и хорошую клиническую эффективность последовательного применения концентрата протромбинового комплекса и VII активированного фактора в комплексной интенсивной терапии МАК.
2. Для успешного последовательного применения указанных препаратов необходим динамический контроль системы гемостаза.

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. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Баринов С. В. Эмболия амниотической жидкостью: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 20.10.2017 г. № 15-4/10/2-7317. В книге: 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. – С. 238–269.
2. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. 2019; 98(1): 9-17.
3. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018. – 524 с.
4. Куликов А. В., Шифман Е. М., Буланов А. Ю. и др. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протокол). В книге: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание второе, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2017. – С. 462–489.
5. Филиппов О. С., Гусева Е. В., Малышкина А. И. и др. Материнская смертность в Российской Федерации в 2016 г. Методическое письмо МЗ РФ от 23.10.2017 г. № 15-4/10/2-7339. В книге: 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. – С. 6–101.
6. Шифман Е. М., Куликов А. В., Проценко Д. Н. и др. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол). В книге: 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. – С. 152–198.
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management // Anesthesiology. – 2015. – Vol. 122, №2. – P. 241–275. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463.
8. Bayram I., Erbey F., Erdem S. et al. Recombinant factor VIIa and activated prothrombin-complex concentrate administration in the management of bleeding, coagulopathy and intractable coagulopathy in pediatric patients undergoing invasive medical procedures or surgery // Int. J. Hematol. Oncol. – 2009. – № 19. – P. 205–212.
9. California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). Improving Health Care Response to Obstetric Hemorrhage, Version 2.0. <https://www.cmqcc.org/resources-tool-kits/toolkits/ob-hemorrhage-toolkit>.
10. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletins No 183: Postpartum Haemorrhage // Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 130, №4. – e. P. 168-e 186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
11. Likis F. E., Sathe N. A., Morgans A. K. et al. Management of Postpartum Hemorrhage. Comparative Effectiveness Review No. 151. AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville, MD // Agency for Healthcare Research and Quality. – 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294465/>.
12. Mavrides E., Allard S., Chandraran E. et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage // BJOG. – 2017. – Vol. 124. – P. e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
13. Mehringer S. L., Klick Z., Bain J. et al. Activated Factor 7 versus 4-factor prothrombin complex concentrate for critical bleeding post-cardiac surgery // Ann. Pharmacother. – 2018. – № 52. – P. 533–537. doi: 10.1177/1060028017752365.
14. Michalska-Krzanowska G. Use of octaplex in obstetrical hemorrhage – preliminary report from a case series. Paripex // Indian J. Research. – 2014. – Vol. 3, № 7. – P. 215–217.
15. Shaylor R., Weininger C. F., Austin N. et al. National and international guidelines for patient blood management in obstetrics: A qualitative review // Anesth. Analg. – 2017. – Vol. 124, № 1. – P. 216–232. doi: 10.1213/ANE.0000000000001473.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Barinov S.V. *Emboliya amnioticheskoy zhidkostyu: intensivnaya terapiya i akusherskaya taktika. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) utv. MZ RF 20.10.2017 g. no. 15-4/10/2-7317. V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Amniotic fluid embolism: intensive care and obstetric tactics. Clinical recommendations (protocol) approved. Ministry of Health of the Russian Federation 20/10/2017, no. 15-4/10/2-7317. In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, pp. 238-269.
2. Kudlay D.A. Development and use of the Russian recombinant agents of blood-coagulation factors VII, VIII, IX in children with hemophilia A and B. *Pediatrics*, 2019, no. 98(1), pp. 9-17. (In Russ.)
3. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detey i podrostkov: patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika.* [Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, symptoms, diagnosis, therapy, and prevention]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2018, 524 p.
4. Kulikov A.V., Shifman E.M., Bulanov A.Yu. et al. *Intensivnaya terapiya ostrykh narushenij gemostaza v akusherstve (DVS-sindrom). Klinicheskie rekomendatsii (protokol). V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Intensive care of acute hemostatic disorders in obstetrics (DIC). Clinical guidelines. (protocol). In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2017, pp. 462-489.
5. Filippov O.S., Guseva E.V., Malysheva A.I. et al. *Materinskaya smertnost v Rossiyskoy Federatsii v 2016 g. Metodicheskoe pismo MZ RF ot 23.10.2017 g. no. 15-4/10/2-7339. V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Maternal mortality in the Russian Federation in 2016. Guideline letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 23.10.2017 no. 15-4/10/2-7339. In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, pp. 6-101.
6. Shifman E.M., Kulikov A.V., Protsenko D.N. et al. *Anesteziya i intensivnaya terapiya pri massivnoy krvopote v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Anesthesia and intensive care for massive blood loss in obstetrics. Clinical guidelines (protocol). In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, pp. 152-198.
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*, 2015, vol. 122, no. 2, pp. 241–275. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463.
8. Bayram I., Erbey F., Erdem S. et al. Recombinant factor VIIa and activated prothrombin-complex concentrate administration in the management of bleeding, coagulopathy and intractable coagulopathy in pediatric patients undergoing invasive medical procedures or surgery. *Int. J. Hematol. Oncol.*, 2009, no. 19, pp. 205-212.
9. California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). Improving Health Care Response to Obstetric Hemorrhage, Version 2.0. <https://www.cmqcc.org/resources-tool-kits/toolkits/ob-hemorrhage-toolkit>.
10. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletins No 183: Postpartum Haemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2017, vol. 130, no. 4, e, pp. 168-e 186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
11. Likis F.E., Sathe N.A., Morgans A.K. et al. Management of Postpartum Hemorrhage. Comparative Effectiveness Review No. 151, AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville, MD. *Agency for Healthcare Research and Quality*. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294465/>.
12. Mavrides E., Allard S., Chandraran E. et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. *BJOG*, 2017, vol. 124, pp. e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
13. Mehringer S.L., Klick Z., Bain J. et al. Activated Factor 7 versus 4-factor prothrombin complex concentrate for critical bleeding post-cardiac surgery. *Ann. Pharmacother.*, 2018, no. 52, pp. 533–537. doi: 10.1177/1060028017752365.

16. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. – 2017. – 41 p. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/tranexamic-acid-pph-treatment/en/>
14. Michalska-Krzanowska G. Use of octaplex in obstetrical hemorrhage – preliminary report from a case series. *Paripex. Indian J. Research*, 2014, vol. 3, no. 7, pp. 215-217.
15. Shaylor R., Weininger C.F., Austin N. et al. National and international guidelines for patient blood management in obstetrics: A qualitative review. *Anesth. Analg.*, 2017, vol. 124, no. 1, pp. 216–232. doi: 10.1213/ANE.0000000000001473.
16. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. 2017, 41 p. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/tranexamic-acid-pph-treatment/en/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.
Тел.: 8 (8452) 56–93–62.

Кулигин Александр Валерьевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной
помощи и симуляционных технологий в медицине.
E-mail: avkuligin@yandex.ru

Лушников Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой
неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи
и симуляционных технологий в медицине.
E-mail: avel1971@rambler.ru

Зеулина Екатерина Евгеньевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой
неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи
и симуляционных технологий в медицине.
E-mail: zeulina@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012.
Phone: +7 (8452) 56–93–62.

Aleksandr V. Kuligin

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Department for Intensive and Anaesthesiologic Care
and Simulation Technology in Medicine.
Email: avkuligin@yandex.ru

Aleksandr V. Lushnikov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Department for Intensive and
Anaesthesiologic Care and Simulation Technology in Medicine.
Email: avel1971@rambler.ru

Ekaterina E. Zeulina

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Department for Intensive and
Anaesthesiologic Care and Simulation Technology in Medicine.
Email: zeulina@list.ru

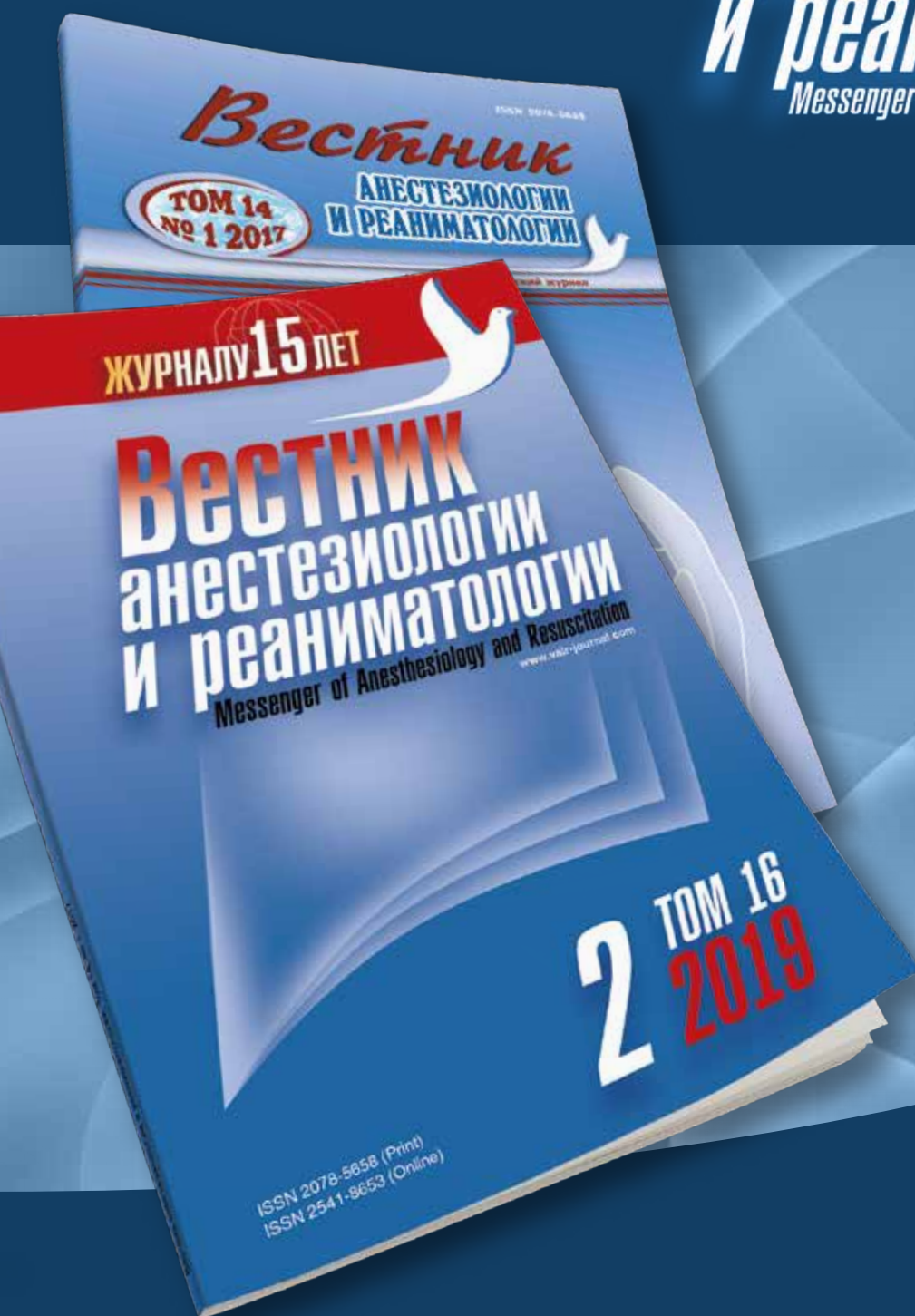
ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

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.ppressa-rf.ru>
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету
для предприятий и организаций)
E-mail: anna@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел. +7 (499) 665-28-01,
e-mail: julia@fiot.ru