

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



ВЕСТНИК **АНЕСТЕЗИОЛОГИИ** **И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

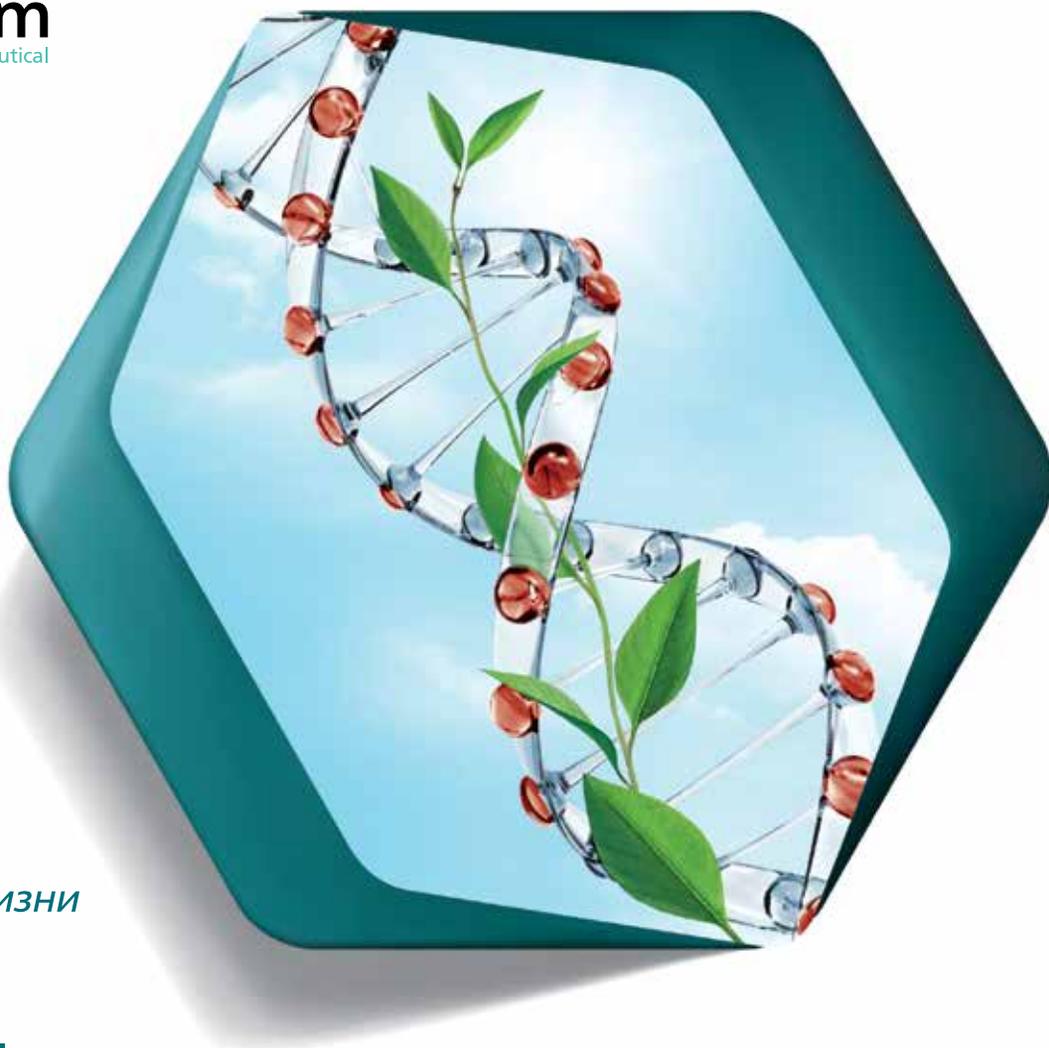
Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

4 **ТОМ 17**
2020



Generium
Pharmaceutical



**Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни**

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

Для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу: АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ»**

**ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«НЬЮ ТЕРРА»**

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание 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, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Лаврентьева Афина

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

Ландони Джованни

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

Ленманов 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

Неймарн 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-Эрри, 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 Universita Vita-Salute San Raffaele, Haed 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, Altaisky 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, № 4, 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: 28 августа 2020 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту 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.

**«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. 4, 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 rospechat subscription: 20804

The price is free of control

Signed to print: August 28, 2020

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestrian@gmail.com

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

COVID-19: СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

<i>Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Верещагин Е. И., Лукач В. Н., Говорова Н. В., Кохно В. Н., Шмаков А. Н., Патюков Я. Н.</i> Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19?	6
<i>Козлов И. А., Тюрин И. Н.</i> Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19	14
<i>Старостин Д. О., Кузовлев А. Н.</i> Роль ультразвукового исследования легких при COVID-19	23
<i>Соколов А. А., Соколов Д. В., Певзнер Д. В., Попов А. В., Донских В. В.</i> Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей	31
<i>Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П.</i> Современные алгоритмы респираторной поддержки при ОРДС различного генеза (лекция)	41

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

<i>Полушин Ю. С., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Жлоба А. А.</i> Влияние общей анестезии на метаболизм метионина в период искусственного кровообращения	59
<i>Наумов А. Б., Полушин Ю. С., Хубулава Г. Г., Марченко С. П., Терешенко О. Ю., Романовский Д. Ю., Бирюков А. В.</i> Особенности работы с минимизированной системой для кардиopleгии у детей. Стендовое испытание	69
<i>Александрович Ю. С., Ростовцев А. В., Кононова Е. С., Пшениснов К. В., Акименко Т. И.</i> Эффективность низких доз терлипессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве	78

ОБЗОРЫ

<i>Арбух Д.</i> Контроль периоперационной боли	85
<i>Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П.</i> Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 2	94
<i>Газенкамф А. А., Шуть Е. В., Шаров Н. С., Грицан А. И.</i> Субарахноидальные кровоизлияния. Современный взгляд на интенсивную терапию	104
<i>Кавочкин А. А., Выжигина М. А., Кабаков Д. Г., Базаров Д. В., Зайцев А. Ю., Жукова С. Г., Григорчук А. Ю., Шинкаренко Я. В.</i> Анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций на легких и органах средостения	113

TABLE OF CONTENTS

COVID-19: TREATMENT STRATEGY

<i>Orlov Yu. P., Dolgikh V. T., Vereschagin E. I., Lukach V. N., Govorova N. V., Kokhno V. N., Shmakov A. N., Patyukov Ya. N.</i>	
Is there a connection between iron exchange and COVID-19?	6
<i>Kozlov I. A., Tyurin I. N.</i>	
Cardiovascular complications of COVID-19	14
<i>Starostin D. O., Kuzovlev A. N.</i>	
The role of lung ultrasound in the COVID-19	23
<i>Sokolov A. A., Sokolov D. V., Pevzner D. V., Popov A. V., Donskikh V. V.</i>	
Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities	31
<i>Vlasenko A. V., Evdokimov E. A., Rodionov E. P.</i>	
Contemporary procedure for respiratory support in acute respiratory distress syndrome of various genesis (lecture)	41

ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

<i>Polushin Yu. S., Subbotina T. F., Molchan N. S., Zhloba A. A.</i>	
The impact of general anesthesia on methionine metabolism during cardiopulmonary bypass.	59
<i>Naumov A. B., Polushin Yu. S., Khubulava G. G., Marchenko S. P., Tereshenko O. Yu., Romanovskiy D. Yu., Biryukov A. V.</i>	
Specific parameters of operation of the minimized system for cardioplegia in children ..	69
<i>Aleksandrovich Yu. S., Rostovtsev A. V., Kononova E. S., Pshenisnov K. V., Akimenko T. I.</i>	
Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intra-operative blood loss in obstetrics ..	78

REVIEWS

<i>Arbuck D.</i>	
Control of perioperative pain.	85
<i>Vlasenko A. V., Evdokimov E. A., Rodionov E. P.</i>	
Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin (Part 2)	94
<i>Gazenkampf A. A., Shut E. V., Sharov N. S., Gritsan A. I.</i>	
Subarachnoid hemorrhage. Modern view on intensive therapy.	104
<i>Kavochkin A. A., Vyzhigina M. A., Kabakov D. G., Bazarov D. V., Zaytsev A. Yu., Zhukova S. G., Grigorchuk A. Yu., Shinkarenko Ya. V.</i>	
Anesthesiological management of thoracoscopic operations on lungs and mediastinum	113



Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19?

Ю. П. ОРЛОВ¹, В. Т. ДОЛГИХ², Е. И. ВЕРЕЩАГИН³, В. Н. ЛУКАЧ¹, Н. В. ГОВОРОВА¹, В. Н. КОХНО³, А. Н. ШМАКОВ³, Я. Н. ПАТЮКОВ⁴

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФННЦ РФ, Москва, РФ

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

⁴ГБУЗ «Нижевартовская окружная больница № 2», г. Нижневартовск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: по данным литературы провести анализ возможных эпидемиологических и молекулярных механизмов, ответственных за гипервоспаление у пациентов с тяжелой формой COVID-19, связанных с нарушением метаболизма железа.

Результаты: подчеркивается сходство между COVID-19 и гиперферритинемическим синдромом, что позволяет рассматривать патогенез COVID-19 с прямым участием метаболизма железа. Очевидно, что при инфекции COVID-19 средней степени тяжести и особенно при тяжелых формах использование хелаторов железа и других методов элиминации свободного железа имеет обоснованные показания.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, метаболизм железа, гиперферритинемия, хелаторы железа

Для цитирования: Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Верещагин Е. И., Лукач В. Н., Говорова Н. В., Кохно В. Н., Шмаков А. Н., Патюков Я. Н. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 6-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13

Is there a connection between iron exchange and COVID-19?

YU. P. ORLOV¹, V. T. DOLGIKH², E. I. VERESCHAGIN³, V. N. LUKACH¹, N. V. GOVOROVA¹, V. N. KOKHNO³, A. N. SHMAKOV³, YA. N. PATYUKOV⁴

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center, Moscow, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁴Nizhnevartovsk District Hospital no. 2, Nizhnevartovsk, Russia

ABSTRACT

The review analyzes possible epidemiological and molecular mechanisms responsible for hyperinflammation in patients with the severe course of COVID-19.

Results: it highlights the similarities between this condition and hyperferritinemic syndrome which allows considering pathogenesis of COVID-19 with the direct involvement of iron metabolism. In the case of COVID-19 infection of moderate severity and especially in its severe forms, it is indicated to use of iron chelators and other methods of free iron elimination.

Key words: COVID-19, cytokine storm, iron metabolism, hyperferritinemia, iron chelators

For citations: Orlov Yu. P., Dolgikh V. T., Vereschagin E. I., Lukach V. N., Govorova N. V., Kokhno V. N., Shmakov A. N., Patyukov Ya. N. Is there a connection between iron exchange and COVID-19? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 6-13. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13

Для корреспонденции:
Орлов Юрий Петрович
E-mail: orlov-up@mail.ru

Correspondence:
Yury P. Orlov
Email: orlov-up@mail.ru

Продолжающаяся пандемия [8, 10, 11, 13] новой коронавирусной инфекции (COVID-19) поставила несколько вопросов перед специалистами по интенсивной терапии: с чем связана вирулентность данного вируса, почему происходит цитокиновый шторм, почему преимущественно тяжелое течение имеет место у пожилых пациентов и у более молодых, но страдающих сопутствующей хронической патологией, что является патогенетической терапией у пациентов с COVID-19, почему широко используемая кислородотерапия не приносит должного эффекта?

1. С чем связана вирулентность COVID-19?

По всей видимости, вирулентность SARS-CoV-2 связана с его зависимостью от железа, что в принципе характерно не только для вирусов, но и для бактерий, грибов и многих паразитов, в том числе для возбудителя малярии [8, 10, 11, 13, 14, 17, 18]. Поскольку железо участвует во многих биологических процессах, включая синтез ДНК/РНК и

генерацию АТФ, вирусы в основном нуждаются в железе для своей репликации в клетках-хозяевах [6]. Таким образом, происходит активная конкуренция между вирусом и «хозяином» в борьбе за железо.

Несмотря на то что пока мало известно об уровне содержания железа у пациентов с атипичной пневмонией (SARS-CoV-2), некоторые данные могут быть получены из анализа клинического течения других вирусных инфекций. Однако что касается SARS-CoV-2, то можно уже отметить, что из 613 пациентов анемия имела место только у 29 пациентов, что составило всего 15%. Таким образом, пациенты с анемией находятся вне группы риска. Напротив, у большинства пациентов с SARS-CoV-2 отмечается высокий уровень ферритина в сыворотке крови; он оказался выше нормативных значений у 80% из общего числа больных, у 96% пациентов с отрицательным результатом и у 71% пациентов с положительным результатом теста на COVID-19. Это рассматривается авторами как фактор риска

госпитальной летальности [43]. Точно также и состояние перегрузки железом было и будет тесно связано с неблагоприятным прогнозом у больных на фоне течения вирусного гепатита В и С или инфицированных ВИЧ [20, 37].

Так, в исследовании В. А. Haider (2019) установлено, что добавление железа (для лечения анемии) увеличивает летальность ВИЧ-инфицированных пациентов независимо от тяжести анемии, что свидетельствует о пагубной роли избытка железа в патогенезе ВИЧ-инфекции [22]. Репликация ВИЧ-1 зависит от ферментов клетки-хозяина, некоторые из которых участвуют в транскрипции, трансляции вирусной мРНК и в вирусной сборке, требующей железа [18]. Таким образом, вирулентность ряда РНК-содержащих вирусов непосредственно связана с метаболизмом железа, потому что репликация вируса требует присутствия железа.

2. Почему при тяжелом течении COVID-19 происходит цитокиновый шторм?

Для ответа на этот вопрос следует провести параллели между обменом железа при острых воспалительных заболеваниях и сепсисом, а также при отравлении гемолитическими ядами и препаратами железа. Связь обмена железа и воспалительных процессов достаточно хорошо изучена. В некоторых экспериментах *in vivo* отмечено, что длительное введение железа было ассоциировано с 3-кратным увеличением печеночной мРНК фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) у мышей и крыс [30]. Нагрузка железом у мышей также повышала экспрессию мРНК других провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и IL-1 β [32, 38].

Доказано, что нарушения обмена железа и хроническая перегрузка им наблюдаются при ряде острых и хронических воспалительных заболеваний.

Большую опасность представляют случаи остро-го отравления железом и гемолитическими ядами. Появление свободного гемоглобина в кровотоке и/или свободного железа сопровождается каскадом патологических процессов, связанных как с самостоятельной активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и с активацией системной воспалительной реакции и ДВС-синдрома. В результате отмечается быстрое развитие синдрома полиорганной недостаточности с преимущественным поражением легких, почек и печени [2, 19].

Таким образом, при повышении уровня железа или свободного гемоглобина в сыворотке крови отмечается выраженная системная воспалительная реакция. Однако провоспалительные цитокины также запускают механизмы, способные снизить уровень внеклеточного железа. По данным F. Taske (2016), дисбаланс в метаболизме железа быстро возникает наряду с воспалительным процессом, о чем свидетельствует снижение содержания железа и повышение уровня ферритина, sTfR, гепсидина и ИЛ-6 в плазме в 1-ю нед. после поступления пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии [36]. Гепсидин, основной регулятор внеклеточного тка-

невого уровня железа, индуцирует высвобождение железа из макрофагов и абсорбцию железа в кишечнике. Однако выработка гепсидина может регулироваться не только системной доступностью железа и эритропоэтическими сигналами (ERFE, GDF15 и TWSG1), но и воспалительными цитокинами (IL-6 и IL-1 β) [24].

Двусторонняя связь метаболизма железа и воспалительных процессов на внеклеточном уровне очевидна и достаточно хорошо изучена. В последние годы раскрыты клеточные механизмы взаимосвязи гомеостаза железа и воспалительных процессов, а ключевая роль в гомеостазе железа отводится макрофагам.

Показано, что макрофаги являются тканевым депо железа благодаря механизмам активного рецепторного поглощения трансферрина и ферритина. Макрофаги (преимущественно второго типа, M2) продуцируют в большом количестве ферропортин, участвующий в экспорте свободного железа и поддержании его стабильного внеклеточного уровня. Характерно, что способность активировать антиген-специфичные Т-клетки у макрофагов 2-го типа проявляется именно в присутствии железа. В свою очередь тканевой обмен железа регулирует активность и поляризацию макрофагов либо в фенотип M1, либо в M2 [15, 18].

Данные о том, что метаболизм железа имеет отношение к активации и поляризации макрофага, приводят и другие авторы [23, 27, 45]. Более того, при перегрузке железом резидентные макрофаги переходят в активное состояние даже без классической активации провоспалительными цитокинами. В реализации этого феномена участвуют несколько механизмов. С одной стороны, перегрузка железом вызывает повышенную генерацию активных форм кислорода, что сопровождается увеличением экспрессии и ацетилирования белка p53, играющего ключевую роль в активации и поляризации макрофага [44], с другой – железо является кофактором железосодержащей липоксигеназы (5-LOX), ответственной за генерацию лейкотриенов. Доказано, что активация железом макрофагальной 5-LOX связана с рядом острых и хронических воспалительных заболеваний, а также онкологическими заболеваниями и атеросклерозом, причем активность проявляет как Fe³⁺, так и гемин. Напротив, использование хелатора железа деферроксамина устраняло повышенную активность липоксигеназы, переводя ее в форму, не связанную с клеточными мембранами [19].

Еще одним хорошо изученным механизмом, который связывает железо с воспалением, является воздействие железа на ядерный фактор-kB (NF-kB). NF-kB (ядерный фактор карра-В или фактор транскрипции) является фактором транскрипции провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6. В культуре изолированных клеток Купфера введение железа само по себе стимулировало активность NF-kB и повышало концентрацию TNF- α [9, 41].

При COVID-19 отмечено увеличение содержания трансферрина, что косвенно свидетельствует о повышении уровня внеклеточного железа. В данном случае источником может быть не только гемовое железо. Следует также помнить о миоглобине как источнике свободного железа [18]. На данный источник указывает характерный тип жалоб пациентов с COVID, а именно интенсивные мышечные боли. Кроме того, снижение мышечной массы (так называемый аутоканнибализм) является характерной чертой и синдрома системного воспаления, и тяжелых вирусных инфекций [43]. Не следует также забывать, что часть пациентов имеют исходную перегрузку железом, о чем будет подробно изложено в следующем разделе.

Кроме того, инфекция с SARS-CoV-2 приводит к увеличению уровня IL-1 β , IFN- γ , IP10, индукция которых может способствовать продукции гепсидина, что в свою очередь может привести к секвестрации железа в макрофагах с активацией цитокинового шторма. В данном случае цитокиновый шторм может рассматриваться как синдром активации макрофагов [33]. Синдром активации макрофагов, также называемый гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, представляет собой тяжелый гипервоспалительный процесс, вызываемый в большинстве случаев инфекционными агентами, характеризующийся высокими уровнями ферритина и выраженной гиперцитокинемией: IL-1 β , IFN- γ , ФНО- α , IL-10, IL-6, IL-18, IL-2 и IL-12 [28]. В отличие от других классических вариантов гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, при синдроме активации макрофагов всегда имеются тяжелая сердечная недостаточность, выраженная коагулопатия, высокие уровни С-реактивного белка, IL-1 β , IL-6 и TNF- α [32].

Синдром активации макрофагов, как и другие формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, характеризуется длительной лихорадкой, гепатоспленомегалией, высоким уровнем ферритина, трансаминаз и билирубина, а также высоким уровнем фибриногена в сыворотке крови [15, 28]. По существу, все перечисленные признаки характерны для пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [35].

3. Почему преимущественно тяжелое течение имеет место у пожилых пациентов и у более молодых, но страдающих сопутствующей хронической патологией?

На этот вопрос тоже можно ответить с позиций связи циркулирующего вируса с железом. По-видимому, ведущим фактором является накопление железа в процессе жизни. Чем длительней период жизни, тем больше депонируется железа, поскольку скорость его элиминации из организма уменьшается [25, 40]. С возрастом происходит атрофия мышц на фоне гипокинезии, а это способствует накоплению железа, которое за счет своих физико-химических свойств потенцирует окислительный стресс через реакции Хабера – Вайса и Фентона [10, 39].

При исследовании крыс в возрасте от 29 до 37 месяцев содержание негемового железа в икроножной мышце увеличилось на 200% с сопутствующим значительным увеличением окисленной мРНК [34]. В исследованиях, проведенных в той же лаборатории, окисление негемового железа и мРНК значительно увеличивалось с возрастом в митохондриях, полученных из четырехглавой мышцы [34]. Железо с возрастом накапливается и в легких, где повышение уровня гема (Fe³⁺) может способствовать увеличению частоты пневмоний, легочного фиброза и бронхогенной карциномы, наблюдаемых среди пожилых людей [21].

Второй важный фактор – наличие у более молодых пациентов сопутствующей патологии, прямо связанной с избытком железа в организме [39]. За последние полвека отмечено, что избыточное/нерациональное потребление железа является фактором риска увеличения числа и разнообразия заболеваний. В начале 2008 г. опубликован обширный перечень условий и типов железных ассоциаций. В течение последующего года было признано, что железо усиливает еще четыре расстройства: атрофия стареющих мышц, вирусная репликация, розацеа (или демодекоз) и легочный альвеолярный протеиноз. В ходе исследования А. J. Ghio (2008) проведено сравнение образцов бронхоальвеолярного лаважа 20 пациентов с пульмоноальвеолярным протеинозом с образцами 20 здоровых добровольцев. Концентрация железа у них повышена в 5 раз по сравнению с таковой у здоровых добровольцев, трансферрина – в 10 раз выше, уровни рецептора трансферрина, лактоферрина и ферритина также были статистически значимо повышены в смывах пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Напротив, количество аскорбата, глутатиона и урата значительно снижено, что свидетельствует об истощении антиоксидантной системы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии окислительного стресса, индуцируемого железом, при поддержании пульмоноальвеолярного протеиноза [22].

4. Почему широко используемая кислородотерапия не приносит должного эффекта?

Легкие представляют собой уникальную проблему для гомеостаза железа. Все дыхательные пути находятся в непосредственном контакте с окружающей средой и ее железными частицами и микробами, использующими железо. Легочный эпителий подвергается воздействию вдыхаемого воздуха, содержащего железные частицы и инфекционные патогены, а также является частью тонкого воздушно-кровяного барьера, газообменная функция которого подвержена постоянному повреждению вследствие цитотоксических воздействий [34]. Таким образом, биодоступность легочного железа должна быть строго регламентирована, чтобы предотвратить его использование микробами во время инфекции и обеспечить секвестрацию каталитически активного железа для предотвращения цитотоксичности [21]. Терминальная дыхательная

единица, альвеола, состоит из трех типов клеток, активных в поддержании гомеостаза железа легких: типы 1 и 2 альвеолярных эпителиальных клеток и альвеолярных макрофагов. Альвеолярные макрофаги защищают от легочных инфекций, а также опосредуют повреждение и репарацию паренхимы легких. Кроме того, альвеолярные макрофаги являются депо железа в легких [39].

A. J. Ghio (2003), обследуя больных острым респираторным дистресс-синдромом, также отметил, что концентрация общего и негемового железа повышена в лаважной жидкости больных. Кроме того, выявлены высокие концентрации гемоглобина, гаптоглобина, трансферрина, рецептора трансферрина, лактоферрина и ферритина. Повышенные концентрации доступного железа при остром респираторном дистресс-синдроме могут приводить к деструкции тканей нижних дыхательных путей путем генерации окислителя [22], а присутствие еще одного мощного окислителя – высоких концентраций кислорода [12], потенцирует деструктивный процесс и уменьшает положительный эффект кислородотерапии, особенно в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Высокие концентрации кислорода могут быть токсичны для легких через такие патогенетические факторы, как усиление альвеоларно-капиллярной «утечки», фиброгенез, артериальная вазоконстрикция и продукция активных форм кислорода с последующим провоспалительным и цитотоксическим эффектами [31].

Кроме того, типичным для тяжелого течения COVID-19 является микрососудистый легочный облитерирующий тромбоваскулит. Как известно, это типовой патологический процесс, который независимо от причины (инфекция, сахарный диабет, иммунная патология и т. д.) характеризуется тромбозом не только сосудов системы микроциркуляции, но и более крупных сосудов. Кроме гипоперфузии, вплоть до полной блокады кровотока происходит массивный гемолиз с появлением свободного гемоглобина и повышением уровня свободного железа. Создается порочный круг, когда железо инициирует воспалительный процесс, в том числе тромбоваскулит, а блокада микро- и макроциркуляции создает условия для гемолиза и повышения уровня свободного гемового железа в сыворотке крови [26, 42]. Как следствие, отмечается быстрое нарастание дыхательной недостаточности, при которой ИВЛ и оксигенотерапия недостаточно эффективны в связи с блокадой легочного кровотока.

5. Чем лечить пациентов с COVID-19 и почему?

Как можно судить по первому опыту терапии тяжелых форм COVID-19, современные подходы интенсивной терапии недостаточно эффективны. Более глубокое понимание патогенеза инфекции COVID-19, в частности изучение роли железа в развитии тяжелых форм инфекции, может привести к улучшению и диагностики, и профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности, использованию методов, показавших

эффективность в терапии отравлений гемолитическими ядами и препаратами железа, а именно плазмафереза и хелаторов железа. Основная цель использования хелаторов железа при развитии критических состояний, связанных с травматической болезнью, отравлением уксусной кислотой, острым панкреонекрозом, сепсисом, тяжелыми вирусными заболеваниями, – уменьшить концентрацию ионизированного железа, что должно выражаться в профилактике интенсификации процессов свободнорадикального окисления и липопероксидации, лежащих в основе развития синдрома полиорганной недостаточности.

Известно, что хелаторы железа (ферипрон, десферал) при энтеральном или парентеральном приеме достоверно увеличивают продолжительность жизни у ВИЧ-инфицированных пациентов. Позитивные эффекты связывают с блокадой репликации вируса, поскольку участвующие в этом процессе ферменты являются железосодержащими. Кроме того, наиболее тяжелое течение вирусной инфекции отмечается, как правило, у пациентов с исходной перегрузкой железом. Авторы настоящего обзора предполагают, что хелаторы железа могут использоваться как адьювантная терапия у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [29].

Наиболее изученным парентеральным хелатором железа является дефероксамин (десферал). Препарат быстро связывает Fe^{2+} , образуя водорастворимый комплекс ферриоксамин. Очень важно, что препарат связывает железо прочнее, чем трансферрин (0,01 мг связывает 9,35 мг элементарного железа). Препарат быстро проникает во внеклеточную жидкость, далее внутрь клетки, где связывает железо, чем предотвращает его активирующее влияние на процессы ПОЛ. Препарат показал высокую эффективность при отравлениях препаратами железа, гемолитическими ядами [1, 3, 7]. Клинический эффект дефероксамина при лечении пациентов с острым панкреатитом и абдоминальным сепсисом подтвержден рядом исследований [4–6]. В частности, в группе, где проводилась сочетанная терапия с включением дефероксамина в программу интенсивной терапии, ее эффективность была на 41% выше аналогичного показателя в группе сравнения. Препарат не токсичен, при парентеральном использовании описаны лишь единичные аллергические реакции [4–6]. Клинические исследования по применению десферала продолжают в настоящее время в Иране у пациентов как с легким, так и с тяжелым течением COVID-19 (NCT04333550) [16].

Заключение

COVID-19 может рассматриваться как системная воспалительная реакция, которая характеризуется угрожающим жизни гипервоспалением и цитокиновым штормом, который в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности. Причиной цитокинового шторма у больных COVID-19 может

быть перегрузка железом (гиперферритинемия) как гемовым, так и свободным. Перегрузка железом у больных COVID-19 может быть как исходной, так и следствием «аутоканнибализма», т. е. за счет гемового и миоглобинового железа. При системном воспалении возникает эффект секвестрации железа в макрофагах с последующей гиперактивацией и развитием цитокинового шторма. Вероятнее всего, при тяжелых формах COVID-19 имеют место все

три механизма. Хелаторы железа уже использовали при адьювантной терапии ВИЧ-инфекции с достоверным позитивным результатом. Очевидно, что и при инфекции COVID-19 средней степени тяжести и особенно при тяжелых формах использование хелаторов железа и других методов элиминации свободного железа обосновано. Необходимо глубокое изучение метаболизма железа при COVID-19 и его связи с системной воспалительной реакцией.

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. Баранов А. А., Багненко С. Ф., Намазова-Баранова Л. Р. и др. Клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при отравлениях у детей // Педиатрическая фармакология. - 2015. - Т. 12, № 6. - С. 657-667.
2. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. - 324 с.
3. Орлов Ю. П. Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях: Дис. ... д-ра мед. наук. - Омск, 2009.
4. Орлов Ю. П., Долгих В. Т. Метаболизм железа в биологических системах (биохимические, патофизиологические и клинические аспекты) // Биомедицинская химия. - 2007. - Т. 53, № 1. - С. 25-38.
5. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Глушенко А. В. и др. Роль сывороточного железа в активации процессов липопероксидации при критических состояниях // Общая реаниматология. - 2006. - Т. 2, № 3. - С. 18-22.
6. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Лукач В. Н. и др. Роль нарушенного обмена железа в манифестации органных расстройств и сепсиса при остром панкреатите // Общая реаниматология. - 2010. - Т. VI, № 5. - С. 62-68.
7. Орлов Ю. П., Орлова Н. В., Михеев Е. Ю. Отравления уксусной кислотой. Новый взгляд на старую проблему «русской болезни»: Методическое пособие для врачей. - Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015.
8. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. - 2020. - doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122. URL: file:///C:/Users/Анестезиология/Downloads/1.pdf.
9. Bartolomei G., Cevik R. E., Marcello A. Modulation of hepatitis C virus replication by iron and hepcidin in Huh7 hepatocytes // J. Gen. Virol. - 2011. - Vol. 92. - P. 2072-2081.
10. Bassetti M. The novel chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm <https://doi.org/10.1111/eci.13209> URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>.
11. Behzadi M. A., Leyva-Grado V. H. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and middle east respiratory syndrome coronavirus infections // Front. Microbiol. - 2019. - № 10. - P. 1327.
12. Brueckl C., Kaestle S., Kerem A. et al. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. - 2006. - Vol. 34, № 4. - P. 453-463.
13. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. - 2020. - doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
14. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? // Autoimmun. Rev. - 2020. - Vol. 5. - P. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
15. Corna G., Campana L., Pignatti E. et al. Polarization Dictates Iron Handling by Inflammatory and Alternatively Activated Macrophages // Haematologica. - 2010. - Vol. 95, № 11. - P. 1814-1822. doi: 10.3324/haematol.2010.023879.
16. COVID-19 as part of hyperferritinemic syndromes: implications for treatment. (NCT04333550) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333550>.
17. Davies L., Jenkins S., Allen J. et al. Tissue-resident Macrophages // Nat. Immunol. - 2013. - Vol. 14, № 10. - P. 986-995.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Bagненко S.F., Namazova-Baranova L.R. et al. Clinical guidelines on emergency care provision to children with poisoning. *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2015, vol. 12, no. 6, pp. 657-667. (In Russ.)
2. Mayanskiy A.N., Mayanskiy D.N. *Ocherki o neytrofilie i makrofage*. [Essays on the neutrophil and macrophage]. Novosibirsk, Nauka Publ., 1989, 324 p.
3. Orlov Yu.P. *Patogeneticheskaya znachimost narushennogo obmena zheleza pri kriticheskikh sostoyaniyakh*. Diss. dokt. med. nauk. [The pathogenetic value of iron exchange disorders in critical states. Doct. Diss.]. Omsk, 2009.
4. Orlov Yu.P., Dolgikh V.T. Iron metabolism in biological systems (biochemical, pathophysiological and clinical aspects). *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2007, vol. 53, no. 1, pp. 25-38. (In Russ.)
5. Orlov Yu.P., Dolgikh V.T., Gluschenko A.V. et al. Role of serum iron in the activation of lipid peroxidation in critical states. *Obschaya Reanimatologiya*, 2006, vol. 2, no. 3, pp. 18-22. (In Russ.)
6. Orlov Yu.P., Dolgikh V.T., Lukach V.N. et al. The role of impaired iron metabolism in the manifestation of organ disorders and sepsis in acute pancreatitis. *Obschaya Reanimatologiya*, 2010, vol. VI, no. 5, pp. 62-68. (In Russ.)
7. Orlov Yu.P., Orlova N.V., Mikheev E.Yu. *Otravleniya uksusnoy kislotoy. Novyy vzglyad na staruyu problemu «russkoy bolezni»: Metodicheskoye posobiye dlya vrachey*. [Acetic acid poisoning. A new view on the old problem of the "Russian disease": Doctors' Manual]. St. Petersburg, Taktik-Studio Publ., 2015.
8. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.*, 2020, doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122. Available at: file:///C:/Users/Анестезиология/Downloads/1.pdf.
9. Bartolomei G., Cevik R.E., Marcello A. Modulation of hepatitis C virus replication by iron and hepcidin in Huh7 hepatocytes. *J. Gen. Virol.*, 2011, vol. 92, pp. 2072-2081.
10. Bassetti M. The novel chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm <https://doi.org/10.1111/eci.13209> Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>.
11. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *Front. Microbiol.*, 2019, no. 10, pp. 1327.
12. Brueckl C., Kaestle S., Kerem A. et al. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2006, vol. 34, no. 4, pp. 453-463.
13. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
14. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 5, pp. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
15. Corna G., Campana L., Pignatti E. et al. Polarization Dictates Iron Handling by Inflammatory and Alternatively Activated Macrophages. *Haematologica*, 2010, vol. 95, no. 11, pp. 1814-1822. doi: 10.3324/haematol.2010.023879.
16. COVID-19 as part of hyperferritinemic syndromes: implications for treatment. (NCT04333550) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333550>.
17. Davies L., Jenkins S., Allen J. et al. Tissue-resident Macrophages. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 10, pp. 986-995.

18. Drakesmith H., Prentice A. Viral infection and iron metabolism // *Nat. Rev. Microbiol.* - 2008. - Vol. 6, № 7. - P. 541-552.
19. Dufrusine B., Di Francesco A., Oddi S. et al. Iron-dependent trafficking of 5-lipoxygenase and impact on human macrophage activation // *Front. Immunol.* - 2019. - Vol. 28, № 10. - P. 1347. doi: 10.3389/fimmu.2019.01347.
20. Galli A., Svegliati-Baroni G., Ceni E. et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism // *Hepatology.* - 2005. - Vol. 41, № 5. - P. 1074-1084.
21. Ghio A. J., Pritchard R. J., Dittrich K. L. et al. Non-heme (Fe3+) in the lung increases with age in both humans and rats // *J. Lab. Clin. Med.* - 1997. - Vol. 129, № 1. - P. 53-61.
22. Ghio A. J., Stoneheurner J. G., Richards J. H. et al. Iron homeostasis and oxidative stress in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis // *Respir. Res.* - 2008. - Vol. 9. - P. 10.
23. Haider B. A., Spiegelman D., Hertzmark E. et al. Anemia, iron deficiency, and Iron supplementation in relation to mortality among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Tanzania // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2019. - Vol. 100, № 6. - P. 1512-1520.
24. Hentze M., Muckenthaler M., Galy B. et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism // *Cell.* - 2010. - Vol. 142. - P. 24-38.
25. Hofer T., Marzetti E., Xu J. et al. Increased iron content and RNA oxidative damage in skeletal muscle with aging and disuse atrophy // *Exp. Gerontol.* - 2008. - Vol. 43, № 6. - P. 563-570.
26. Humayun F., Domingo-Fernández D., Paul G. A. et al. A computational approach for mapping heme biology in the context of hemolytic disorders // *Front. Bioeng. Biotechnol.* - 2020. - Vol. 8. - P. 74.
27. Janka G. E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Eur. J. Pediatr.* - 2007. - Vol. 166. - P. 95-109.
28. Lian F., Wang Y., Yang X. et al. Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience // *Rheumatol. Int.* - 2012. - Vol. 32. - P. 189-192.
29. Liu W., Zhang S., Nekhai S. et al. Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival // *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* - 2020. - Vol. 20. - P. 1. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.
30. López-Prieto J., González-Reimers E., Alemán-Valls M. R. et al. Iron and proinflammatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection // *Biol. Trace Elem. Res.* - 2013. - Vol. 155, № 1. - P. 5-10.
31. Madotto F., Rezoagli E., Pham T. et al. Hyperoxemia and excess oxygen use in early acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study // *Crit. Care.* - 2020. - Vol. 24, № 1. - P. 125.
32. Nishina S., Hino K., Korenaga M. et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription // *Gastroenterology.* - 2008. - Vol. 134. - P. 226-238.
33. Rosario C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E. G. et al. The Hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome // *BMC Med.* - 2013. - Vol. 11. - P. 185-196.
34. Seo A.Y., Xu J., Servais S. et al. Mitochondrial iron accumulation with age and functional consequences // *Aging. Cell.* - 2008. - Vol. 7. - P. 706-716.
35. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // *Autoimmun. Rev.* - 2020. - Vol. 5. - P. 102538.
36. Tacke F., Nuraldeen R., Koch A. et al. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients // *Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 44, № 6. - P. 1049-1058.
37. Thursz M. Iron, haemochromatosis and thalassaemia as risk factors for fibrosis in hepatitis C virus infection // *Gut.* - 2007. - Vol. 56, № 5. - P. 613-614.
38. Wang X. H., Cheng P. P., Jiang F. et al. The effect of hepatitis B virus infection on hepcidin expression in hepatitis B patients // *Ann Clin Lab Sci.* - 2013. - Vol. 43. - P. 126-134.
39. Weinberg E. D. Iron toxicity: new conditions continue to emerge // *Oxid. Med. Cell. Longev.* - 2009. - Vol. 2, № 2. - P. 107-109.
40. Yang J., Zhang G., Dong D. et al. Effects of iron overload and oxidative damage on the musculoskeletal system in the space environment: data from spaceflights and ground-based simulation models // *Intern. J. Molec. Sci.* - 2018. - Vol. 3, № 19. - P. 2608.
41. Yonal O., Akyuz F., Demir K. et al. Decreased prohepcidin levels in patients with HBV-related liver disease: relation with ferritin levels // *Dig. Dis. Sci.* - 2010. - Vol. 55. - P. 3548-3551.
18. Drakesmith H., Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2008, vol. 6, no. 7, pp. 541-552.
19. Dufrusine B., Di Francesco A., Oddi S. et al. Iron-dependent trafficking of 5-lipoxygenase and impact on human macrophage activation. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 28, no. 10, pp. 1347. doi: 10.3389/fimmu.2019.01347.
20. Galli A., Svegliati-Baroni G., Ceni E. et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism. *Hepatology*, 2005, vol. 41, no. 5, pp. 1074-1084.
21. Ghio A.J., Pritchard R.J., Dittrich K.L. et al. Non-heme (Fe3+) in the lung increases with age in both humans and rats. *J. Lab. Clin. Med.*, 1997, vol. 129, no. 1, pp. 53-61.
22. Ghio A.J., Stoneheurner J.G., Richards J.H. et al. Iron homeostasis and oxidative stress in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Res.*, 2008, vol. 9, pp. 10.
23. Haider B.A., Spiegelman D., Hertzmark E. et al. Anemia, iron deficiency, and Iron supplementation in relation to mortality among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Tanzania. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2019, vol. 100, no. 6, pp. 1512-1520.
24. Hentze M., Muckenthaler M., Galy B. et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*, 2010, vol. 142, pp. 24-38.
25. Hofer T., Marzetti E., Xu J. et al. Increased iron content and RNA oxidative damage in skeletal muscle with aging and disuse atrophy. *Exp. Gerontol.*, 2008, vol. 43, no. 6, pp. 563-570.
26. Humayun F., Domingo-Fernández D., Paul G.A. et al. A computational approach for mapping heme biology in the context of hemolytic disorders. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, vol. 8, pp. 74.
27. Janka G.E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur. J. Pediatr.*, 2007, vol. 166, pp. 95-109.
28. Lian F., Wang Y., Yang X. et al. Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience. *Rheumatol. Int.*, 2012, vol. 32, pp. 189-192.
29. Liu W., Zhang S., Nekhai S. et al. Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.*, 2020, vol. 20, pp. 1. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.
30. López-Prieto J., González-Reimers E., Alemán-Valls M.R. et al. Iron and proinflammatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2013, vol. 155, no. 1, pp. 5-10.
31. Madotto F., Rezoagli E., Pham T. et al. Hyperoxemia and excess oxygen use in early acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 125.
32. Nishina S., Hino K., Korenaga M. et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology*, 2008, vol. 134, pp. 226-238.
33. Rosario C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G. et al. The Hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.*, 2013, vol. 11, pp. 185-196.
34. Seo A.Y., Xu J., Servais S. et al. Mitochondrial iron accumulation with age and functional consequences. *Aging Cell.*, 2008, vol. 7, pp. 706-716.
35. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 5, pp. 102538.
36. Tacke F., Nuraldeen R., Koch A. et al. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, no. 6, pp. 1049-1058.
37. Thursz M. Iron, haemochromatosis and thalassaemia as risk factors for fibrosis in hepatitis C virus infection. *Gut.*, 2007, vol. 56, no. 5, pp. 613-614.
38. Wang X.H., Cheng P.P., Jiang F. et al. The effect of hepatitis B virus infection on hepcidin expression in hepatitis B patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2013, vol. 43, pp. 126-134.
39. Weinberg E.D. Iron toxicity: new conditions continue to emerge. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2009, vol. 2, no. 2, pp. 107-109.
40. Yang J., Zhang G., Dong D. et al. Effects of iron overload and oxidative damage on the musculoskeletal system in the space environment: data from spaceflights and ground-based simulation models. *Intern. J. Molec. Sci.*, 2018, vol. 3, no. 19, pp. 2608.
41. Yonal O., Akyuz F., Demir K. et al. Decreased prohepcidin levels in patients with HBV-related liver disease: relation with ferritin levels. *Dig. Dis. Sci.*, 2010, vol. 55, pp. 3548-3551.

42. Zhong H., Yazdanbakhsh K. Hemolysis and Immune Regulation // *Curr. Opin. Hematol.* - 2018. - Vol. 25, № 3. - P. 177-182. doi: 10.1097/MOH.000000000423.
43. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395 (10229). - P. 1054-1062.
44. Zhou Y., Que K., Zhang Z., et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53 // *Pathway Cancer Med.* - 2018. - Vol. 7, № 8. - P. 4012-4022. doi: 10.1002/cam4.1670.
45. Zhu L., Zhao Q., Yang T. et al. Cellular metabolism and macrophage functional polarization // *Int. Rev. Immunol.* - 2015. - Vol. 34, № 1. - P. 82-100. doi: 10.3109/08830185.2014.969421.
42. Zhong H., Yazdanbakhsh K. Hemolysis and Immune Regulation. *Curr. Opin. Hematol.*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 177-182. doi: 10.1097/MOH.000000000423.
43. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10229), pp. 1054-1062.
44. Zhou Y., Que K., Zhang Z., et al. Iron overloaded polarizes macrophage to proinflammation phenotype through ROS/acetyl-p53. *Pathway Cancer Med.*, 2018, vol. 7, no. 8, pp. 4012-4022. doi: 10.1002/cam4.1670.
45. Zhu L., Zhao Q., Yang T. et al. Cellular metabolism and macrophage functional polarization. *Int. Rev. Immunol.*, 2015, vol. 34, no. 1, pp. 82-100. doi: 10.3109/08830185.2014.969421.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел.: 8 (3812) 75-32-64.

Орлов Юрий Петрович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: orlov-up@mail.ru

Лукач Валерий Николаевич

доктор медицинских наук,
заслуженный работник высшей школы РФ,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: vnlukach@yandex.ru

Говорова Наталья Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: nataly12@yandex.ru

Долгих Владимир Терентьевич

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
ученый секретарь.
107031 г. Москва, ул. Петровка, д. 25 стр. 2.
Тел.: 8 (495) 694-27-08.
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»,
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130.

Верещагин Евгений Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии
им. проф. И. П. Верещагина.
E-mail: eivv1961@gmail.com
Тел.: 8 (3832) 346-56-91.

Кохно Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии лечебного факультета.
E-mail: kair2007@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,
12, Lenina St.,
Omsk, 644043.
Phone: +7 (3812) 75-32-64.

Yury P. Orlov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: orlov-up@mail.ru

Valeriy N. Lukach

Doctor of Medical Sciences,
Honored Worker of Higher Education of the Russian Federation,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: vnlukach@yandex.ru

Natalia V. Govorova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: nataly12@yandex.ru

Vladimir T. Dolgikh

V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General
Reanimatology,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Researcher of Russia, Academic Secretary.
25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.
Phone: +7 (495) 694-27-08.
Email: prof_dolgih@mail.ru

Novosibirsk State Medical University,
130, Nemirovicha-Danchenko St.,
Novosibirsk, 630087.

Evgeniy I. Vereschagin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department named
after Prof. I.P. Vereschagin
Email: eivv1961@gmail.com
Phone: +7 (3832) 346-56-91.

Vladimir N. Kokhno

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
of Therapy Faculty.
Email: kair2007@mail.ru

Шмаков Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
лечебного факультета.
E-mail: alsmakodav@yandex.ru

Патюков Яков Николаевич

ГБУЗ «Нижневартовская окружная больница № 2»,
врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий
отделением реанимации.
628624, Ханты-Мансийский автономный округ –
Югра, г. Нижневартовск,
ул. Ленина, д. 29.
Тел.: 8 (3466) 65–20–59.
E-mail: yackov.patyukov@yandex.ru

Aleksey N. Shmakov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department
of Therapy Faculty.
Email: alsmakodav@yandex.ru

Yakov N. Patyukov

Nizhnevartovsk District Hospital no. 2,
Anesthesiologist and Emergency Physician,
Head of Emergency Care Department.
29, Lenina St., Nizhnevartovsk,
Khanty-Mansiyskiy Autonomous District –
Yugra, 628624.
Phone: +7 (3466) 65–20–59.
Email: yackov.patyukov@yandex.ru



Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19

И. А. КОЗЛОВ¹, И. Н. ТЮРИН^{2,3}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, РФ

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, РФ

³ФГАУ ВО «Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: на основании данных литературы предоставить современные сведения о частоте, основных вариантах и прогностическом значении сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Результаты: выделены варианты сердечно-сосудистых нарушений при COVID-19, обусловленных сопутствующими заболеваниями, в частности гипертонической болезнью, специфическим вирус-ассоциированным повреждением миокарда, а также побочными эффектами лекарственных средств. Проанализированы роль рецепторов ангиотензин-превращающего фермента II типа в процессе инфицирования и возможные при этом изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, в том числе у больных, получающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина. Представлены данные о частоте и прогностической роли аритмий, вирус-ассоциированного повреждения миокарда и сердечной недостаточности, риске ишемии и инфаркта миокарда. Описаны неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты препаратов различных групп, назначаемых при лечении COVID-19, и возможные лекарственные взаимодействия. Проанализированы современные рекомендации по кардиотонической и кардиопротекторной терапии у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Заключение. Вирус SARS-CoV-2 обладает выраженной кардиотропностью, что требует максимальной кардиологической настороженности при лечении больных этой категории, своевременного использования у них электрокардиографии, эхокардиографии, контроля биомаркеров повреждения и напряжения миокарда, а также обоснованного назначения кардиотонических и кардиопротекторных лекарственных средств.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, повреждение миокарда, вирусный миокардит, сердечно-сосудистые осложнения, аритмии

Для цитирования: Козлов И. А., Тюрин И. Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 14-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22

Cardiovascular complications of COVID-19

I. A. KOZLOV¹, I. N. TYURIN^{2,3}

¹M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital no. 40, Moscow Health Department, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: based on publications to provide up-to-date information on the frequency, basic variants and predictive significance of cardiovascular complications of the coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

Results: the article identifies variants of cardiovascular disorders in COVID-19 caused by various comorbidities in particular hypertension, specific virus-associated myocardial damage, and side effects of medications. It analyzes the role of angiotensin-converting enzyme 2 type II receptors during infection with the coronavirus and potential changes in the renin–angiotensin–aldosterone system including in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors or blockers of angiotensin receptors. The data on the frequency and prognostic role of arrhythmias, virus-associated myocardial damage and heart failure, the risk of ischemia, and myocardial infarction are presented. The adverse cardiovascular events of drugs of different groups prescribed for treatment of COVID-19 and possible drug interactions are described. The current recommendations for cardiotonic and cardioprotective therapy in patients with cardiovascular complications are analyzed.

Conclusion. The SARS-Cov-2 virus has a pronounced cardiac tropic effect which requires maximum cardiac alertness in the treatment of patients in this category, timely use of electrocardiography, echocardiography, control of biomarkers of myocardial damage and tension, as well as a reasonable use of cardiotonic and cardioprotective drugs.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, myocardial damage, viral myocarditis, cardiovascular complications, arrhythmias

For citations: Kozlov I. A., Tyurin I. N. Cardiovascular complications of COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 14-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22

Для корреспонденции:

Козлов Игорь Александрович
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:

Igor A. Kozlov
Email: iakozlov@mail.ru

В течение последних месяцев опубликованы ряд обзоров, результаты когортных исследований и описания клинических наблюдений, посвященных сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Например, итальянские коллеги сообщили о лечении 53-летней больной без кардиальной коморбидности, у которой клиническими проявлениями верифицированного COVID-19 стала не пневмония, а тяжелый миокардит с лихорадкой, лабора-

торными сдвигами и дестабилизацией гемодинамики [22]. Клиницисты высказывают мнение, что развитие сердечно-сосудистых нарушений усугубляет тяжесть состояния больных и повышает риск летальности [14]. Действительно, создается впечатление, что риск ССО новой коронавирусной инфекции выше, чем это было отмечено во время эпидемий, вызванных SARS-CoV (тяжелый острый респираторный синдром) [37] и MERS-CoV (близневосточный респираторный синдром) [11].

При COVID-19 могут сочетаться различные этиопатогенетические механизмы формирования ССО: наличие предрасполагающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прямое и опосредованное повреждение миокарда и сосудов и, наконец, кардиотоксические эффекты лекарственных препаратов разных фармакологических групп, которые назначают для лечения этой инфекции. Полагаем, что изложенная ниже информация, акцентирующая внимание на состоянии системы кровообращения при COVID-19, представит для читателей научно-практический интерес.

COVID-19 и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Проблема кардиальной коморбидности при COVID-19 имеет несколько аспектов: влияние сопутствующих ССЗ на заболеваемость новой вирусной инфекцией, тяжесть ее течения и риск летальности, а также возможные побочные эффекты ряда лекарственных средств, традиционно назначаемых для лечения отдельных видов ССЗ.

Метаанализ, охвативший 1 527 клинических наблюдений из различных китайских клиник [25], продемонстрировал, что встречаемость гипертонической болезни (ГБ) у больных COVID-19 составляет 17,1%, ССЗ – 16,4% и диабета – 9,7%, соответствующая средней частоте этих заболеваний у населения Китая. Таким образом, продемонстрировано, что наличие сопутствующих ССЗ, в том числе ГБ, не повышает риск заболеваемости COVID-19. Данные о частоте сопутствующей ГБ у больных COVID-19 имеют прямое отношение к активно обсуждаемой взаимосвязи между риском инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и приемом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Известно, что начальным этапом проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени является взаимодействие пепломера (спайк-белок, S-белок) вируса с рецепторами АПФ II типа (АПФ₂), важную роль в котором играет трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, активирующая вирусный пепломер (рис.) [40]. Напомним, что структуры рецептора АПФ₂ обеспечивают прежде всего образование ангиотензина II из неактивного ангиотензина I. Ряд исследователей высказали предположение, что длительный прием ингибиторов АПФ или/и БРА для лечения ГБ может сопровождаться увеличением экспрессии рецепторов АПФ₂ в дыхательных путях, повышая таким образом риск заражения COVID-19 [34].

Основанием для таких опасений являлись экспериментальные исследования, продемонстрировавшие, что ИАПФ и БРА могут повышать количество рецепторов АПФ₂ в тканях и изменять их функциональную активность [17]. Хотя в других экспериментах эти результаты не нашли подтверждения [13], развернулась активная дискуссия о возможной роли повышенного на фоне действия блокаторов



Рис. Взаимодействие спайк-белков (пепломеры) вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ₂ (по H.Zhu et al., 2020 [40] с изменениями)

Fig. Interaction of spike-proteins (peplomers) of the SARS-CoV-2 virus with ACE₂ receptors (according to H.Zhu et al., 2020 [40] with amendments)

РААС числа рецепторов АПФ₂ как фактора, способствующего инфицированию SARS-CoV-2 [34, 40]. В частности, рассматривался вопрос о целесообразности отмены ИАПФ и БРА у больных, заболевших COVID-19. Такие предположения стали предметом обсуждения на уровне научных кардиологических сообществ США, Европы и России [8–10], которые четко сформулировали свою позицию – крайне негативное отношение к отмене ингибиторов АПФ и БРА при COVID-19.

Так, российские кардиологи указали: «Мы хотели бы подчеркнуть отсутствие каких-либо доказательств о рисках приема ИАПФ и БРА при пандемии COVID-19. При этом имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт, инсульт).

Российское кардиологическое общество настоятельно рекомендует, чтобы врачи и пациенты продолжали прием ИАПФ или БРА, поскольку это жизненно необходимые препараты, защищающие от серьезных ССО и продлевающие жизнь, а люди с повышенным артериальным давлением попадают в группу риска развития самых тяжелых форм COVID-19. Необоснованная отмена препаратов может привести к очень серьезным последствиям в национальном масштабе, существенно превышающим потенциальные риски, связанные с коронавирусной инфекцией».

Весомые доказательства в пользу такой позиции получены в недавно проведенном испанскими кли-

нистами исследования, охватившем 1 139 больных COVID-19 [15]. Показано, что в сравнении с другими гипотензивными препаратами блокаторы РААС не повышают риск госпитализаций, обусловленных COVID-19: отношение шансов (ОШ) 0,94; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,15. Не возрастал также риск тяжелого клинического течения, требующего перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и/или летального исхода (ОШ 1,08; 95%-ный ДИ 0,80–1,47). Заболеваемость и риски, связанные с COVID-19, не отличались при использовании ИАПФ или БРА [15].

Одновременно проведенное исследование дает отрицательный ответ на предположение о возможности профилактического эффекта БРА в отношении тяжелого повреждения легких при COVID-19, которое высказывалось отдельными авторами [20]. В основе этой гипотезы лежали данные о том, что спайк-белок вируса, взаимодействуя со структурами рецептора АПФ₂, вызывает его дисрегуляцию и нарушение функций связанных с ним ферментных систем. Результатом этого является, с одной стороны, избыточное образование вазоконстриктора ангиотензина II, а с другой – сниженное образование из ангиотензина I вазодилатора ангиотензина 1–7. Такой дисбаланс биологически активных веществ усугубляет повреждение легочной ткани за счет вазоконстрикции и повышения проницаемости сосудов малого круга [20]. Предполагалось, что длительный прием БРА, сопровождающийся увеличением общего количества рецепторов АПФ₂ в условиях инфицирования вирусом SARS-CoV-2 обеспечит сохранение большего числа рецепторов, не подвергшихся действию вирусов. Структуры, связанные с нормально функционирующими рецепторами АПФ₂, обеспечат поддержание уровня ангиотензина 1–7, а БРА предотвратят эффекты ангиотензина II, таким образом защищая легкие. Эта в достаточной степени парадоксальная концепция хотя и имела компетентных сторонников, подтверждения не нашла.

Если препараты для гипотензивной терапии не влияют на заболеваемость и клиническое течение COVID-19, то ГБ сама по себе и другие сопутствующие ССЗ, несомненно, являются предикторами осложнений, требующих лечения в ОРИТ, и/или летального исхода [25]. По сравнению с больными без сопутствующих ССЗ частота перевода в ОРИТ при наличии ГБ оставляет 28,8% (у больных без ССЗ 14,1%; ОШ 2,03; 95%-ный ДИ 1,54–2,6), а при ССЗ – 16,7% (у больных без ССЗ 6,2%; ОШ 3,30; 95%-ный ДИ 2,03–5,36). Большая частота диабета у больных ОРИТ имеет характер тенденции: 11,7 и 4,0% (ОШ 2,21; 95%-ный ДИ 0,88–5,57).

Тяжесть состояния при сочетании COVID-19 и ССЗ можно, в частности, объяснить большей частотой повреждения миокарда у больных этой группы. Показано, что патологическое повышение уровня кардиоспецифического тропонина (сTn) в крови у

больных COVID-19 и ГБ выявляют в 2,5 раза чаще, чем у больных без коморбидности (59,8 и 23,4%; $p < 0,0008$), COVID-19 и ишемической болезнью сердца (ИБС) – в 4,9 раза чаще (29,3 и 6%; $p < 0,001$), COVID-19 и диабетом – в 2 раза чаще (24,2 и 12%; $p < 0,008$) [31].

Не вызывает сомнений, что сопутствующие ССЗ повышают риск летальности от COVID-19. В когортном исследовании из двух клиник г. Ухань установлено, что частота ГБ у умерших от COVID-19 больных составляла 48%, а у выживших – 23% ($p < 0,0008$); ИБС – 24 и 1% соответственно ($p < 0,0001$) и диабета – 31 и 14% ($p < 0,0051$) [39]. Необходимо отметить, что умершие больные были старше (69 лет и 52 года; $p < 0,0001$), что с высокой степенью вероятности объясняет более выраженную у них сердечно-сосудистую коморбидность [39].

Возраст (ОШ 1,14; 95%-ный ДИ 1,09–1,18), ИБС (ОШ 21,4; 95%-ный ДИ 4,64–98,76), ГБ (ОШ 3,05; 95%-ный ДИ 1,57–5,92) и диабет (ОШ 2,85; 95%-ный ДИ 1,35–6,05) являются независимыми предикторами летального исхода COVID-19, но при многофакторном анализе только возраст сохраняет предикторную значимость (ОШ 1,10; 95%-ный ДИ 1,03–1,17) [39], очевидно, объединяя в себе риски, характерные для различных сопутствующих ССЗ.

Таким образом, сопутствующие ССЗ, не влияя на риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2, определяют более тяжелое клиническое течение COVID-19 и являются фактором риска летального исхода. Постоянный прием ИАПФ и/или БРА для лечения ГБ не влияет на риск заболеваемости, тяжесть течения и летальность при COVID-19.

Сердечно-сосудистые нарушения вследствие COVID-19. Факторы риска ССО при COVID-19 многообразны: ССЗ и диабет, пожилой и старческий возраст, сопутствующие заболевания легких и почек, системное воспаление и иммунные реакции, коагулопатия и метаболические нарушения, полиорганная дисфункция, длительная иммобилизация и, наконец, неблагоприятные кардиотропные эффекты лекарственных средств [12, 16, 23, 26]. Виды ССО также широко варьируются: аритмии, повреждение миокарда и миокардит, сердечная недостаточность (СН) и кардиомиопатия, острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда (ИМ), кардиогенный шок и остановка сердца, венозные тромбоэмболии [12, 14, 16, 23, 26, 31, 36, 40]. Рассмотрим отдельные виды ССО более подробно.

Аритмии. Этиопатогенетическими факторами нарушений сердечного ритма и проводимости при COVID-19 могут являться гипоксия, гипертермия, возбуждение, гиперкатехоламинемия, электролитные и метаболические нарушения, повреждение миокарда, ишемия/инфаркт миокарда и, наконец, побочные эффекты лекарственных средств [12, 16, 23, 26, 36].

Среди госпитализированных больных частота аритмий составляет около 17%, а у больных, находящихся в ОРИТ, возрастает до 44% [32]. Подчер-

квивают, что артериальная гипоксемия повышает вероятность развития фибрилляции предсердий, особенно у лиц пожилого возраста [23, 36].

Важным аритмогенным фактором является повреждение миокарда, сопровождающееся повышением в крови содержания кардиоспецифического тропонина. У больных с нормальным уровнем биомаркера частота жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) составляет 5,2%, а при гипертропонемии достигает 11,5% [19]. Согласно недавно опубликованному данному обширного междунационального исследования, развитию ЖА способствуют антималярийные препараты и антибиотики макролиды, назначаемые для лечения COVID-19 [27]. По сравнению с контрольной группой, в которой частота ЖА составила 0,3%, при монотерапии гидроксихлорохином частота ЖА достигла 6,1% (ОШ 2,369; 95%-ный ДИ 1,935–2,900), при назначении гидроксихлорохина с макролидами – 8,1% (ОШ 5,106; 95%-ный ДИ 4,106–5,983), хлорохина – 4,3% (ОШ 3,561; 95%-ный ДИ 2,760–4,596) и комбинации хлорохина и макролидов – 6,5% (ОШ 4,011; 95%-ный ДИ 3,344–4,812).

Не исключено, что и другие препараты, используемые для лечения COVID-19, могут оказывать неблагоприятное влияние на проводящую систему сердца и стимулировать эктопические очаги возбуждения [16, 26].

Повреждение миокарда и миокардит. При COVID-19 предлагают использовать две дефиниции повреждения миокарда: развернутую и сокращенную. В первом случае повреждение миокарда определяется как один или несколько из нижеследующих признаков [21, 39]:

- содержание сТn в крови, превышающее 99-й перцентиль верхней границы референсных значений;
- новые изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) – суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, блокада ножек пучка Гиса, элевация/депрессия сегмента ST, уплощение/инверсия зубца T, удлинение интервала QT;
- новые эхокардиографические (ЭхоКГ) изменения – снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ < 50%) или дальнейшее снижение ФИЛЖ для больных с ФИЛЖ < 50%, нарушения общей или сегментарной сократимости, перикардиальный выпот, легочная гипертензия.

Применяя сокращенное определение повреждения миокарда, ограничиваются только констатацией уровня сТn в крови, превышающего 99-й перцентиль верхней границы референсных значений, независимо от изменений ЭКГ и ЭхоКГ [31].

При использовании развернутой дефиниции признаки повреждения миокарда выявлены у 12–17% от всех госпитализированных больных COVID-19 и у 31% больных, находящихся в ОРИТ [21]. По другим данным, повреждение миокарда, диагностированное только по уровню сТn, характерно для

19,7% больных COVID-19, получающих стационарное лечение [31].

Патологический уровень сТn I (> 28 нг/л при использовании высокочувствительной методики определения) у больных ОРИТ выявляется практически в 8 раз чаще, чем в остальных клинических наблюдениях [21]. У умерших больных содержание сТn I в среднем в 10 раз выше, чем у выписанных [30].

Больные с повреждением миокарда старше, чем остальные, имеют большую коморбидность, более выраженный лейкоцитоз и концентрацию D-димера, гиперферментемию и другие клинико-лабораторные изменения [31]. Для них характерна значительно более высокая ($p < 0,001$) летальность: 51,2–59,6% против 4,5–8,8% у больных без повышения сТn I или сТn T [30, 31]. Показано, что частота остро поврежденного миокарда у умерших больных составляет 59%, а у выживших – 1%; $p < 0,0001$ [39]. Уровень сТn I > 28 нг/л является предиктором летальности при COVID-19: ОШ 4,26; 95%-ный ДИ 1,95–9,49 ($p < 0,001$) [31].

Патогенез повреждения миокарда при COVID-19 комплексный. Обсуждают несколько механизмов: прямое повреждение миокарда, опосредуемое взаимодействием вируса SARS-CoV-2 с миокардиальными рецепторами АПФ₂ и вирусный миокардит, повреждение сердечной мышцы цитокинами и другими провоспалительными факторами, нарушение микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция в коронарном русле, наконец, гипоксические изменения кардиомиоцитов [12, 16, 19, 23, 26, 40].

В миокарде больных, погибших от COVID-19, описаны воспалительные изменения и фиброз [35], однако прямых доказательств наличия в кардиомиоцитах вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) до настоящего времени нет. Вместе с тем в сходной клинической ситуации у больных, погибших от тяжелого острого респираторного синдрома, получены доказательства взаимодействия вируса SARS-CoV с миокардиальными рецепторами АПФ₂, причем в миокарде выявляли РНК этого вируса [29]. Если миокард был «SARS-CoV-положительным», морфологические признаки его повреждения были выражены значительно сильнее, а длительность жизни больных в стационаре короче, чем при «SARS-CoV-отрицательных» биоптатах [29].

Высокая вероятность развития и тяжесть миокардита при COVID-19 не вызывают сомнений [14]. Более того, СН, объективные признаки тяжелого воспалительного повреждения сердечной мышцы (утолщение стенок, гипокинез и др.) и перикардит могут быть основными симптомами COVID-19 [22]. Сообщают, что миокардит и СН составляют до 7% в общей структуре летальности от COVID-19 [30].

Сердечная недостаточность. Данные о частоте, выраженности и клинической значимости СН при COVID-19 в достаточной степени ограничены. Общая частота СН достигает 23%, причем если у

выживших она составляет 12%, у умерших увеличивается до 57% ($p < 0,0001$) [39].

В качестве лабораторного признака СН в ряде исследований рассматривают повышенный уровень N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP); указывают, что оценка биомаркера напряжения миокарда в сочетании с ЭхоКГ позволяют диагностировать СН [16, 22]. Описан нормальный уровень NT-proBNP у больных без признаков повреждения миокарда (139–141 пг/мл) и существенно повышенный – при гипертропонимии (817–1 689 пг/мл) [19, 31]. Развитие тяжелой СН сопровождается повышением содержания NT-proBNP в крови до 8 000–8 500 пг/мл [22]. У больных COVID-19 показана прямая корреляция между значениями NT-proBNP и сTn T [19]. У больных, погибших от COVID-19, уровень биомаркера перед наступлением смерти при наличии морфологических признаков повреждения миокарда был в 12 раз выше, чем в наблюдениях, где такие признаки не выявлены [35].

Есть основания полагать, что на неблагоприятный прогноз COVID-19 указывает не столько степень повышения NT-proBNP, сколько его динамика в процессе лечения. Прирост значений биомаркера характерен для неблагоприятного исхода заболевания [19]. Несомненно, диагностическая и прогностическая роль биомаркера напряжения миокарда при COVID-19 нуждается в дальнейшем исследовании, не исключено, что его прирост может быть связан с прямой цитокиновой стимуляцией синтеза BNP, как это предполагается при сепсисе [6]. Возможны и другие причины повышения содержания в крови NT-proBNP. Тем не менее при прочих равных условиях избыточная секреция BNP наиболее вероятно указывает на прогрессирующую дисфункцию сердечной мышцы.

Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда. До настоящего времени не опубликовано результатов целенаправленных исследований, посвященных ОКС или ИМ у больных COVID-19. Тем не менее на возможность повышенного риска этих осложнений указывают многие эксперты [16, 26]. Не вызывает сомнений, что при COVID-19 присутствуют патогенетические факторы ИМ 1-го и 2-го типа [7]. Системное воспаление может способствовать дестабилизации и разрыву нестабильных атеросклеротических бляшек, а увеличение прокоагуляционного потенциала крови – тромбозу коронарной артерии, в результате чего может развиваться ИМ 1-го типа. Факторами риска ИМ 2-го типа являются: с одной стороны, повышение уровня цитокинов, гиперкатехоламинемия, гипертермия и тахикардия, повышающие потребность миокарда в кислороде, с другой – гипоксемия, укорочение периода диастолической перфузии миокарда при тахикардии и снижение контрактильности с повышением конечно-диастолического давления в желудочках, снижающие доставку кислорода к кардиомиоцитам [16, 26].

Статистика ИМ у больных COVID-19 отсутствует, но при других вирусных респираторных инфекциях встречаемость ИМ, скорее всего, существенно повышена. По данным J. C. Kwong, риск ИМ значимо увеличен при лабораторно подтвержденном гриппе типа А (ОШ 10,11; 95%-ный ДИ 4,37–23,38), гриппе типа В (ОШ 5,17; 95%-ный ДИ 3,02–8,84) и других вирусных заболеваниях (ОШ 2,77; 95%-ный ДИ 1,23–6,24) [24].

Изложенные соображения побудили клиницистов к выработке протоколов интенсивного лечения ИМ у больных COVID-19. Описанные детальные алгоритмы призваны обеспечить реваскуляризацию миокарда в сочетании с минимальными рисками как для больных, так и для медицинского персонала [33, 38]. Учитывая возможные сложности транспортировки больных в тяжелом состоянии с критической гипоксемией или отсутствие противоэпидемически оснащенных рентген-операционных, рассматривается возможность более активного использования системного фибринолизиса [38].

Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты лекарственных средств, назначаемых при лечении COVID-19

Препараты различных фармакологических групп, назначаемые при лечении COVID-19, могут оказывать неблагоприятные влияния на сердечно-сосудистую систему как за счет прямых токсических эффектов, так и за счет изменений фармакодинамики других лекарственных средств [16, 26]. Нередко для фармакотерапии коронавирусной инфекции назначают комбинации препаратов, при этом риск опасных побочных эффектов возрастает. Например, риск ЖА при комбинированном назначении противомаларийных препаратов с азитромицином повышен не только по отношению к контрольной группе, но и к больным, получавшим монотерапию гидроксихлорохином/хлорохином [27]. Лекарственные взаимодействия могут изменять действие антикоагулянтов и антиагрегантов, антиаритмиков, статинов, причем фармакологические эффекты могут как усиливаться, так и ослабляться [16]. Рекомендуют, назначая препараты для лечения COVID-19, в обязательном порядке учитывать возможные взаимодействия с другими лекарственными средствами, при необходимости корректируя дозировки последних [16]. В таблице представлены побочные эффекты наиболее часто используемых при лечении COVID-19 лекарственных средств.

Пристальное внимание клиницисты обращают на возможные неблагоприятные кардиотропные эффекты гидроксихлорохина/хлорохина. Противомаларийный эффект этих препаратов связан с его накоплением в лизосомах, увеличением лизосомального pH, снижением активности фосфолипазы и инактивацией ряда белков. Предполагают, что эти же эффекты лежат в основе неблагоприятных влияний на проводящую систему и клетки водителя ритма сердца. В результате возрастает риск предсердных и желудочковых аритмий, а также наруше-

Таблица. Побочные сердечно-сосудистые эффекты лекарственных средств, назначаемых при лечении COVID-19 [16, 26]
 Table. Cardiovascular side effects of medications used for treatment of COVID-19 [16, 26]

Препарат	Механизм действия	Побочные эффекты
Ремдесивир	Нуклеотидный аналог, блокирующий РНК-зависимую РНК-полимеразу	Может вызвать артериальную гипотензию, аритмии
Рибавирин	Ингибитор репликации вирусных РНК и ДНК	Взаимодействует с антикоагулянтами. Может вызвать тяжелую гемолитическую анемию
Лопинавир/ритонавир	Ингибитор протеаз, ингибитор цитохрома P450-3A4	Взаимодействует с антикоагулянтами, антиагрегантами, статинами, антиаритмиками. Может вызвать удлинение интервала QT, атриовентрикулярную блокаду, желудочковые аритмии
Фавипиравир	Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы	Взаимодействует с антикоагулянтами, статинами, антиаритмиками. Может вызвать тяжелую гемолитическую анемию
Гидроксихлорохин/хлорохин	Изменение pH эндосом и органелл	Взаимодействует с антиаритмиками. Может вызвать прямую кардиотоксичность, кардиомиопатию, вызывает желудочковые аритмии, нарушения проводимости миокарда, атриовентрикулярную блокаду, блокаду ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT, полиморфную желудочковую тахикардию
Азитромицин	Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, подавляет синтез белка	Взаимодействует с антикоагулянтами, статинами, антиаритмиками и другими QT-удлиняющими агентами. Может вызвать желудочковые нарушения ритма, удлинение интервала QT и др.
Интерферон-α и -β	Иммуностимулятор	Может вызвать прямую кардиотоксичность, кардиомиопатию, нарушает проводимость миокарда. Может вызвать гипотензию и ишемию миокарда
Метилпреднизолон	Комплексный противовоспалительный эффект	Взаимодействует с антикоагулянтами. Может вызвать задержку жидкости, артериальную гипертензию, электролитные нарушения
Тоцилизумаб	Ингибитор интерлейкина-6	Может повышать метаболизм статинов. Может вызвать артериальную гипертензию

ний проведения, вплоть до атриовентрикулярных блокад различной степени [23]. Крайне опасным электрофизиологическим нарушением является удлинение интервала QT, которое может сопровождаться полиморфной желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков. Механизм, лежащий в основе этого неблагоприятного эффекта противомаларийных препаратов, не вполне ясен. Наиболее вероятно, что последние нарушают ионные токи в клетках водителя сердечного ритма, замедляя процессы деполяризации и реполяризации [23].

Возможность удлинения интервала QT требует регулярного контроля ЭКГ, особенно у больных с сопутствующими ССЗ и/или нарушением функции почек, при электролитных нарушениях, а также при одновременном назначении других лекарственных средств, вызывающих электрофизиологические нарушения, например азитромицина [27].

Таким образом, лекарственные средства, назначаемые для лечения COVID-19, могут значимо повышать риск ССО в этой клинической ситуации, особенно при сопутствующих ССЗ и/или развитии повреждения миокарда и миокардита.

Кардиотропная терапия при COVID-19

Высокий риск ССО при COVID-19 определяет интерес клиницистов к правильной тактике назначения симпатомиметических кардиотоников и вазопрессоров, а также к целесообразности использования кардиопротекторных лекарственных

средств. Возможность повреждения миокарда и СН определила повышенное внимание к своевременному назначению добутамина. В методических рекомендациях «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» [2] указано, что у больных с артериальной гипотензией, несмотря на введение норадреналина, и признаками миокардиальной дисфункции следует назначить добутамин, а не увеличивать дозу норадреналина. Эта рекомендация чрезвычайно важна, так как добутамин является единственным симпатомиметическим кардиотоником, способным вызывать легочную вазодилатацию [5]. Легочная гипертензия высоковероятна при внебольничной пневмонии и ОРДС [1], в том числе при коронавирусной инфекции [20, 21], и может приводить к выраженной правожелудочковой дисфункции/недостаточности [3]. Добутамина является симпатомиметиком выбора для лечения этого варианта острой СН. Показана его эффективность при внебольничной пневмонии [1], а также при лечении СН в результате миокардита, обусловленного COVID-19 [22].

Еще одной российской рекомендацией [2] по кардиотропной терапии является назначение в комплексной терапии миокардитов и/или повреждения миокарда, ассоциированного с COVID-19, фосфокреатина. Эффективность последнего при вирусных миокардитах продемонстрирована в ряде работ, вы-

полненных китайскими исследователями [18, 28]. Механизм комплексного кардиопротекторного эффекта экзогенного фосфокреатина описан в достаточной степени подробно [18]. Реализуется этот эффект у больных разных возрастных групп, включая детей [4, 28]. Важно, что фосфокреатин практически не имеет побочных эффектов и лекарственных взаимодействий с препаратами для лечения COVID-19 – лопинавиром/ритонавиром, гидроксихлорохином, рибавирином и тоцилизумабом [2].

Заключение

В заключение можно констатировать, что вирус SARS-Cov-2 обладает выраженной кардиотропностью, обусловленной как механизмом инфицирования, опосредованным рецепторами АПФ₂, так и способностью повреждать миокард за счет систем-

ного воспаления, гиперцитокинемии, гиперкоагуляции и дисбаланса доставки/потребление кислорода. Эти патологические процессы особенно значимы у больных с сопутствующими ССЗ, повышающими как риск тяжелого течения COVID-19, так и летального исхода. Миокардит и СН являются не только типичными клиническими проявлениями коронавирусной инфекции, но и занимают заметное место в структуре летальности. Проблема усугубляется за счет потенциально возможной кардиотоксичности и аритмогенности ряда препаратов, назначаемых при лечении COVID-19. Все это требует максимальной кардиологической осторожности при лечении больных COVID-19, своевременного использования у них ЭхоКГ, ЭКГ, контроля биомаркеров повреждения и напряжения миокарда, а также патогенетически обоснованного назначения кардиотонических и кардиопротекторных лекарственных средств.

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. Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Козлов И. А. Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом // Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 2, № 18. - С. 19-28.
2. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: Методические рекомендации. Официальный сайт Федерации анестезиологов и реаниматологов <http://www.far.org.ru/recomendation>.
3. Баутин А. Е., Осовских В. В. Острая правожелудочковая недостаточность // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 5. - С. 74-86. DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86>.
4. Белова Ю. Н., Тарасова А. А., Острейков И. Ф. Эффективность кардиотропной терапии у новорожденных с постгипоксическим повреждением миокарда // Общая реаниматология. - 2011. - Т. 7, № 4. - С. 38-42. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-38>.
5. Еременко А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 17, № 2. - С. 29-37. DOI: [10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37](https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37).
6. Козлов И. А., Тюрин И. Н. Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 17, № 2. - С. 49-58. DOI: [10.21292/2078-5658-2020-17-2-49-58](https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-49-58).
7. Ломиворотов В. В., Ломиворотов В. Н. Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, № 2. - С. 51-56. DOI: [10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56](https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56).
8. Официальный сайт Американской коллегии кардиологов. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
9. Официальный сайт Европейского общества кардиологов. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
10. Официальный сайт Российского кардиологического общества. https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/
11. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus // Ann. Saudi Med. - 2016. - Vol. 36, № 1. - P. 78-80. doi: [10.5144/0256-4947.2016.78](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.78).
12. Aghagoli G., Gallo M. B., Soliman L. B. et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review // J. Card. Surg. - 2020. - Apr 19. DOI: [10.1111/jocs.14538](https://doi.org/10.1111/jocs.14538).
1. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Kozlov I.A. Management of hemodynamics in severe community acquired pneumonia, complicated by acute respiratory distress syndrome. *Meditsinsky Alfavit*. 2018, vol. 2, no. 18, pp. 19-28. (In Russ.)
2. *Anesteziologo-reanimatsionnoe obespechenie patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiei COVID-19: Metodicheskie rekomendatsii*. [Anesthesiology and resuscitation support for patients with the new coronavirus infection of COVID-19. Guidelines]. The official website of the Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. <http://www.far.org.ru/recomendation>.
3. 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.) doi: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86>.
4. Belova Yu.N., Tarasova A.A., Ostreykov I.F. Efficiency of cardiotropic therapy in neonatal infants with posthypoxic myocardial damage. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. 7, no. 4, pp. 38-42. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-38>.
5. Eremenko A.A. Pharmacological therapy of acute heart failure: what is available now and what is expected in future *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 29-37. (In Russ.) doi: [10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37](https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-37).
6. Kozlov I.A., Tyurin I.N. Septic cardiopathy: disputable issues and prospects. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 49-58. (In Russ.) doi: [10.21292/2078-5658-2020-17-2-49-58](https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-49-58).
7. Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N. Perioperative myocardial injury and infarction. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 51-56. (In Russ.) doi: [10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56](https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56).
8. The official website of the American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
9. The official website of the European Society of Cardiology. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
10. The official website of the Russian Cardiology Society. https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/
11. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 78-80. doi: [10.5144/0256-4947.2016.78](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.78).
12. Aghagoli G., Gallo M.B., Soliman L.B. et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J. Card. Surg.*, 2020, Apr. 19, doi: [10.1111/jocs.14538](https://doi.org/10.1111/jocs.14538).

13. Burchill L. J., Velkoska E., Dean R. G. et al. Combination rennin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions // *Clin. Sci. (Lond)*. - 2012. - Vol. 123, № 11. - P. 649-558. DOI: 10.1042/CS20120162.
14. Chen C., Zhou Y., Wang D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis // *Herz*. - 2020. - Vol. 45, № 3. - P. 230-232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
15. de Abajo F. J., Rodriguez-Martín S., Lerma V. et al. Use of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study // *Lancet*. - 2020. - May 14. - P. 1705-1714. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8. PMID: 32416785.
16. Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2020. - Vol. 75, № 18. - P. 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
17. Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111, № 20. - P. 2605-2610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
18. Gaddi A. V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: a summary of past and present research // *Heart Lung. Circ.* - 2017. - Vol. 26, № 10. - P. 1026-1035. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
19. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* - 2020. - Vol. 27. - P. e201017. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
20. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 // *Therapeutic Drug. Dev. Res.* - 2020. - Mar 4; 10.1002/ddr.21656. DOI: 10.1002/ddr.21656. URL: researchgate.net.
21. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. - 2020. - Vol. 395. - P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
22. Inciardi R. M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* - 2020. - Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
23. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2020. - Vol. 31, № 5. - P. 1003-1008. DOI: 10.1111/jce.14479.
24. Kwong J. C., Schwartz K. L., Campitelli M. A. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection // *N. Engl. J. Med.* - 2018. - Vol. 378, № 4. - P. 345-353. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090. PMID: 29365305.
25. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* - 2020. - Vol. 109, № 5. - P. 531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
26. Long B., Brady W. J., Koefman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* - 2020. - Apr 18. - P. 1-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
27. Mehra M. R., Desai S. S., Ruschitzka F. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // *Lancet*. - 2020. - Published Online May 22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
28. Niu L., An X. J., Tian J. et al. 124 cases of clinical analysis of children with viral myocarditis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2015. - Vol. 19, № 15. - P. 2856-2859. PMID: 26241540.
29. Oudit G. Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2009, vol. 39, no. 7, pp. 618-25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
30. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 6. - P. 1-4. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z.
31. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* - 2020. - Vol. 25. - P. e200950. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
32. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. - 2020. - Vol. 323, № 11. - P. 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
33. Welt F. G. P., Shah P. B., Aronow H. D. et al. American College of Cardiology's Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2020. - Vol. 75, № 18. - P. 2372-2375. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
13. Burchill L.J., Velkoska E., Dean R.G. et al. Combination rennin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin. Sci. (Lond)*, 2012, vol. 123, no. 11, pp. 649-558. doi: 10.1042/CS20120162.
14. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 2020, vol. 45, no. 3, pp. 230-232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
15. de Abajo F.J., Rodriguez-Martín S., Lerma V. et al. Use of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*, 2020, vol. 14, pp. 1705-1714. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8. PMID: 32416785.
16. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020, vol. 75, no. 18, pp. 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
17. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 2005, vol. 111, no. 20, pp. 2605-2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
18. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: a summary of past and present research. *Heart Lung. Circ.*, 2017, vol. 26, no. 10, pp. 1026-1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
19. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 2020, vol. 27, pp. e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
20. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2. *Therapeutic Drug. Dev. Res.*, 2020, Mar 4; 10.1002/ddr.21656. doi: 10.1002/ddr.21656. URL: researchgate.net.
21. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
22. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 2020, Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
23. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2020, vol. 31, no. 5, pp. 1003-1008. doi: 10.1111/jce.14479.
24. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 378, no. 4, pp. 345-353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090. PMID: 29365305.
25. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.*, 2020, vol. 109, no. 5, pp. 531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
26. Long B., Brady W.J., Koefman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.*, 2020, Apr. 18, pp. 1-4. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
27. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*, 2020, Published Online May 22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
28. Niu L., An X.J., Tian J. et al. 124 cases of clinical analysis of children with viral myocarditis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015, vol. 19, no. 15, pp. 2856-2859. PMID: 26241540.
29. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2009, vol. 39, no. 7, pp. 618-25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
30. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 6, pp. 1-4. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z.
31. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.*, 2020, vol. 25, pp. e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
32. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11, pp. 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
33. Welt F.G.P., Shah P.B., Aronow H.D. et al. American College of Cardiology's Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020, vol. 75, no. 18, pp. 2372-2375. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.

34. Williams B., Zhang Y. Hypertension, rennin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19 // *Lancet*. - 2020. - May 18. DOI:10.1016/s0140-6736(20)31131-4.
35. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 4. - P. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
36. Yang C., Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic - COVID-19 and Cardiovascular Diseases // *JAMA Cardiol.* - 2020. - Vol. 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
37. Yu C. M., Wong R. S., Wu E. B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // *Postgrad. Med. J.* - 2006. - Vol. 82 (964). - P. 140-144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515.
38. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 11. - P. 1-3. DOI: 10.1007/s00134-020-05993-9.
39. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. - 2020. - Vol. 395 (10229). - P. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
40. Zhu H., Rhee J. W., Cheng P. et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response // *Curr. Cardiol. Rep.* - 2020. - Vol. 22, № 5. - P. 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3.
34. Williams B., Zhang Y. Hypertension, rennin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19. *Lancet*, 2020, May 18. doi:10.1016/s0140-6736(20)31131-4.
35. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
36. Yang C., Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic - COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol.*, 2020, vol. 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
37. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad. Med. J.*, 2006, vol. 82 (964), pp. 140-144. doi: 10.1136/pgmj.2005.037515.
38. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 11, pp. 1-3. doi: 10.1007/s00134-020-05993-9.
39. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10229), pp. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
40. Zhu H., Rhee J.W., Cheng P. et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2020, vol. 22, no. 5, pp. 32. doi: 10.1007/s11886-020-01292-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Козлов Игорь Александрович

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

Тюрин Игорь Николаевич

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы»,
кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача.
129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7.
E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Igor A. Kozlov

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

Igor N. Tyurin

City Clinical Hospital no. 40,
Candidate of Medical Sciences,
Deputy Head Physician.
7, Kasatkin St.,
Moscow, 129301.
Email: tyurin.dti@yandex.ru



Роль ультразвукового исследования легких при COVID-19

Д. О. СТАРОСТИН, А. Н. КУЗОВЛЕВ

ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать подходы к диагностике пневмонии с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) при COVID-19.

Результаты: показано, что использование УЗИ может быть информативным для оценки состояния на догоспитальном этапе и сортировки пациентов, для выявления пациентов с легкими формами течения заболевания и определения их дальнейшей маршрутизации.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, ультразвук легких, пневмония

Для цитирования: Старостин Д. О., Кузовлев А. Н. Роль ультразвукового исследования легких при COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 23-30. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-23-30

The role of lung ultrasound in the COVID-19

D. O. STAROSTIN, A. N. KUZOVLEV

V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Currently, a certain amount of clinical data has been accumulated about the basics of lung ultrasound examination in the patients with pneumonia caused by COVID-19.

The use of ultrasound can be informative for assessing the state at the pre-hospital stage and triage, identifying patients with minor forms of the disease and their consequent routing. This review of literature has focused on the principles of the diagnosis of pneumonia using ultrasound in the context of the COVID-19 pandemic.

Key words: coronavirus, COVID-19, pulmonary ultrasound, pneumonia

For citations: Starostin D. O., Kuzovlev A. N. The role of lung ultrasound in the COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 23-30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-23-30

Для корреспонденции:

Старостин Даниил Олегович
E-mail: starostin_daniil@mail.ru

Correspondence:

Daniil O. Starostin
Email: starostin_daniil@mail.ru

*«Тот, кто желает, но не действует,
порождает эпидемию».*

Уильям Блейк

История появления новой коронавирусной инфекции берет свое начало с декабря 2019 г. За последнее время накоплено уже немало данных об этом заболевании, в том числе установлено, что основной и самой быстро достижимой целью на пути инфекции являются альвеолярные клетки типа II (AT2), что и определяет развитие пневмонии [1].

Целью данного обзора литературы является обсуждение накопленной отечественной и зарубежной доказательной базы по сравнению данных ультразвукового исследования (УЗИ) легких с другими ионизирующими методиками исследования в условиях пандемии COVID-19.

Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных elibrary.ru, зарубежных – в базе данных PubMed. Блок-схема включения в обзор литературы публикаций представлена на рис. 1. Проводился поиск по публикациям (статьи, обзоры литературы) в течение 2020 г. Использовались следующие поисковые запросы: коронавирус, ультразвуковое исследование легких, ультразвук, COVID-19, pneumonia, point-of-care ultrasound. В анализ включено 40 публикаций 2015–2020 гг.



Рис. 1. Блок-схема включения в обзор литературы публикаций

Fig. 1. The chart for publications inclusion in the literature review

Диагностика

Характерными клиническими проявлениями COVID-19 являются: кашель (80%), повышение температуры тела (90%), общая слабость и утомляемость (44%), одышка в покое и ее усиление при физической активности (55%), а также чувство тяжести и заложенности в грудной клетке (20%) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, большая часть пациентов, около 80%, переносят инфекцию в легких и/или бессимптомных формах, около 15% – в среднетяжелой и тяжелой форме и 5% пациентов оказываются в критическом состоянии [46]. Ряд классических методов исследований становится недоступен, именно поэтому авторы не рекомендуют проведение аускультации легких в связи с высоким риском контаминации [28, 45]. С целью поиска и исключения COVID-пневмонии, а также ее осложнений, применяют лучшие методы диагностики, такие как рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) и УЗИ легких.

Рентгенография органов грудной клетки. Согласно последним рекомендациям, стандартная Rg ОГК имеет низкую чувствительность и специфичность в выявлении изменений на ранних стадиях заболевания и ее применение не рекомендовано в первые дни заболевания. В процессе прогрессирования пневмонии информативность рентгена легких возрастает [1]. Главными особенностями Rg ОГК являются высокая пропускная способность и меньшая затрата времени на дезинфекцию оборудования и помещения по сравнению с КТ [1]. Для работы с пациентами непосредственно у постели подходят портативные передвижные томографы Rg ОГК, однако их разрешающая способность в диагностике не всегда коррелирует с клинической картиной по сравнению с КТ ОГК и УЗИ [43].

Компьютерная томография органов грудной клетки. Согласно современным российским рекомендациям и опыту наших коллег из КНР, самым высокоспецифичным методом в диагностике пневмонии при COVID-19 является КТ ОГК, в том числе и при оценке стадийности процесса [1, 20]. Недавние исследования авторов показали, что чувствительность КТ ОГК была больше, чем полимеразной цепной реакции (98% против 71% соответственно, $p < 0,001$), в обнаружении COVID-19. Возможно, это может быть связано с тем, что «незрелой» технологией обнаружения нуклеиновых кислот [17]. Данные, полученные по КТ ОГК, могут учитываться при маршрутизации пациентов [1]. Последующая транспортировка пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии крайне затруднительна и требует дополнительного привлечения персонала, а также времени для подготовки и последующей дезинфекции компьютерного томографа [30]. По данным ряда авторов, при массовом поступлении пациентов в стационар возможно привлечение дополнительных

методов исследования, в частности УЗИ легких, что ускорит диагностику и поможет в выборе маршрутизации пациента [37].

Ультразвук легких. По данным российских авторов, а также коллег из Китая, Италии и Бразилии, применение УЗИ легких при пневмонии и в условиях COVID-19 показало свою высокую эффективность [1, 12, 13, 19, 30–32, 37]. Авторами отмечена важная роль ультразвуковой диагностики в сортировке пациентов в ситуациях, когда невозможно выполнить КТ ОГК всем поступающим с подозрением на COVID и наличием пневмонии. В условиях пандемии поток пациентов в медицинское учреждение увеличивается в несколько раз. По результатам исследований авторы смогли установить, что ультразвук подходит для диагностики интерстициальных и субплевральных инфильтраций в легких [12, 15, 16, 22, 24, 25, 32, 35–40]. В слепом рандомизированном исследовании L. Wuzhu, Z. Shushan et al. сравнивали результаты УЗИ и КТ у пациентов с COVID. В основном по УЗИ проявлялись такие признаки, как интерстициальный отек легких (90%, 27/30) и консолидации легких (20%, 6/30). Поражения легких распределились в субплевральной и периферической легочных зонах. УЗИ-оценка у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением пневмонии показала чувствительность 68,8% (11/16), 77,8% (7/9), 100,0% (2/2), специфичность 85,7% (12/14), 76,2% (16/21), 92,9% (26/28), диагностическую точность 76,7% (23/30), 76,7% (23/30), 93,3% (28/30) соответственно. Данная работа показала высокую эффективность в диагностике пневмонии с помощью УЗИ как прикроватного метода у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением [47]. Риск высокой контаминации персонала и оборудования дает УЗИ преимущество перед КТ и возможность выполнить исследование непосредственно у постели больного [24]. По данным авторов и экспертов, мониторинг состояния легких ежедневно в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) может помочь в определении тактики лечения пациентов. В случае ухудшения ультразвуковой картины легких одной из рекомендаций служит перевод пациента в прон-позицию [12, 31, 37].

Юридические аспекты

Согласно руководящему документу, определяющему порядок оказания помощи по профилю «анестезиология-реаниматология», в пункте 30 указано, что в ОРИТ на обеспечении должны быть портативные ультразвуковые аппараты с системой навигации для выполнения регионарной анестезии, пункции и катетеризации центральных и периферических сосудов и оценки критических состояний [3]. В профессиональном стандарте врача – анестезиолога-реаниматолога, утвержденного в 2018 г., прописаны навыки использования УЗИ

с целью поиска свободной жидкости в плевральных полостях и исключения пневмоторакса [4]. Однако, исходя из профессиональных стандартов врачей ультразвуковой диагностики, УЗИ легких могут проводить только врачи ультразвуковой диагностики, то есть имеющие сертификат и диплом «Ультразвуковая диагностика» [5]. Исходя из всего вышесказанного следует, что врач – анестезиолог-реаниматолог не может написать «заключение», а может проводить только ультразвуковой мониторинг с целью поиска и исключений органной патологии и осложнений, в том числе в легких. Обращаясь к клиническим рекомендациям по внебольничной пневмонии в разделе 2.4, УЗИ легких среди метода инструментальной диагностики нет. Рекомендовано УЗИ только в случае подозрений на плеврит [2]. При этом в разделе описаны возможности использования УЗИ с целью поиска легочных консолидаций. Данный аспект освещает быстроту, неинвазивность, отсутствие в транспортировке больного и указывает на перспективность использования данного метода особенно у пациентов в ОРИТ [2]. По последним клиническим рекомендациям, применять УЗИ в условиях работы с пациентами с COVID возможно как дополнительный метод лучевой диагностики. Акцент – на технические возможности и подготовленность персонала к исследованию [1]. Применение УЗИ легких возможно и для оценки динамики развития пневмонии. А в случае обследования новорожденных и детей младшего возраста с подозрительным и/или подтвержденным COVID с пневмонией УЗИ легких рекомендовано выполнять в первую очередь [1].

Методика исследования легких при COVID-19

Для сканирования легких предпочтительно подходит конвексный датчик с низкой частотой (3,5–5,0 МГц). Высокочастотные линейные датчики (более 7,5 МГц) также используются, но предпочтительны для работы на небольшой глубине сканирования, чтобы оценить мелкие структуры в области плевральной линии. Для исследования легких подходит стандартный BLUE-протокол в шести точках. Он обеспечит фокусную и быструю оценку ключевых зон легких [23]. Также авторами описан 12-зонный протокол исследования легких [41]. В случае, когда есть время более детально изучить исследуемые зоны, с переключением на линейный датчик, 12-зонный протокол показывает объем вовлеченности легочной ткани в патологический процесс [11]. Описанный итальянскими коллегами 14-зонный протокол в настоящее время является наиболее практичным с точки зрения скорости его выполнения и отвечает на многие вопросы в условиях сортировки и определения дальнейшей маршрутизации пациентов [37]. Именно поэтому в рамках данного обзора этот протокол будет рассмотрен более подробно.

Протокол включает 14 точек исследования. Замысел в том, чтобы быстро оценить состояние легочной ткани в заданной области, после чего переходить к следующей. Анатомические ориентиры, линии и точки исследований представлены на рис. 2.

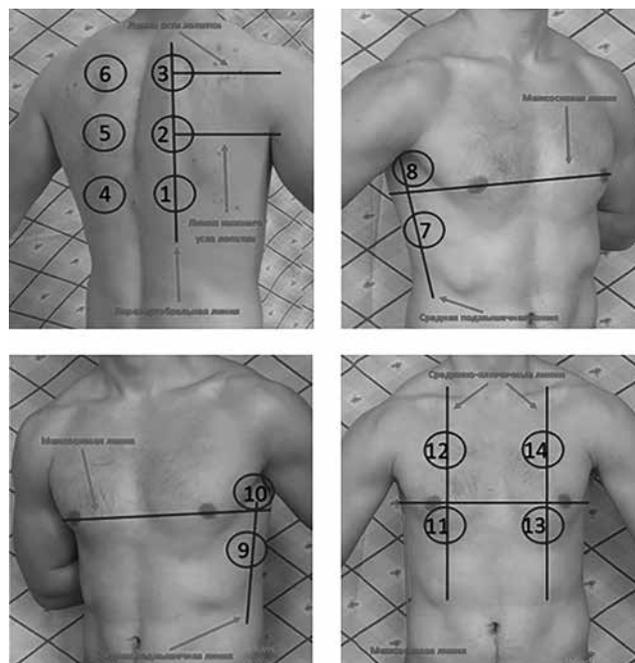


Рис. 2. Анатомические ориентиры, линии и точки исследований

Fig. 2. Anatomical landmarks, examination lines and points

В начале исследуются 6 точек по задней поверхности легких в проекциях левой и правой паравerteбральных линий. Исследование проводят в положении сидя и/или в положении лежа на животе, в прон-позиции.

Первая точка исследования проецируется по правой паравerteбральной линии на нижние отделы нижней доли правого легкого. В этой точке дополнительно просматривается правый реберно-диафрагмальный синус с целью исключения свободной жидкости.

Вторая точка исследования проходит через правую паравerteбральную линию, пересекает линию угла лопатки и проецируется на верхние отделы нижней доли и/или нижние отделы верхней доли правого легкого. Для улучшения визуализации в данной точке пациента можно попросить положить свою правую руку на противоположное плечо.

Третья точка исследования проходит через правую паравerteбральную линию, пересекает линию ости лопатки и проецируется на верхние отделы верхней доли правого легкого. Для улучшения визуализации в данной точке пациента можно попросить положить свою правую руку на противоположное плечо.

Четвертая точка исследования проецируется по левой паравerteбральной линии на нижние отделы нижней доли левого легкого. В этой точке дополни-

тельно просматривается левый реберно-диафрагмальный синус с целью исключения свободной жидкости.

Пятая точка исследования проходит через левую паравертебральную линию, пересекает линию угла лопатки и проецируется на верхние отделы нижней доли и/или нижние отделы верхней доли левого легкого. Для улучшения визуализации в данной точке пациента можно попросить положить свою левую руку на противоположное плечо.

Шестая точка исследования проходит через левую паравертебральную линию, пересекает линию ости лопатки и проецируется на верхние отделы верхней доли левого легкого. Для улучшения визуализации в данной точке пациента можно попросить положить свою левую руку на противоположное плечо.

Следующим этапом обследуются 4 точки в проекции средней подмышечной линии слева и справа. Исследование проводят пациенту в положении сидя и/или в положении лежа с разведенными по бокам руками.

Седьмая точка исследования проецируется по правой средней подмышечной линии ниже межсосковой линии на латеральную поверхность нижней доли правого легкого.

Восьмая точка исследования проецируется по правой средней подмышечной линии выше межсосковой линии на латеральную поверхность верхней доли правого легкого.

Девятая точка исследования проецируется по левой средней подмышечной линии ниже межсосковой линии на латеральную поверхность нижней доли левого легкого.

Десятая точка исследования проецируется по правой средней подмышечной линии выше межсосковой линии на латеральную поверхность верхней доли левого легкого.

Заключительным этапом обследуются 4 точки по передней поверхности грудной клетки в проекциях срединно-ключичных линий слева и справа. Исследование проводят в положении сидя и/или в положении лежа.

Одиннадцатая точка исследования лежит на правой срединно-ключичной линии ниже межсосковой линии и проецируется на переднюю поверхность средней доли правого легкого.

Двенадцатая точка исследования лежит на правой срединно-ключичной линии над межсосковой линией и проецируется на переднюю поверхность верхней доли правого легкого.

Тринадцатая точка исследования лежит на левой срединно-ключичной линии ниже межсосковой линии и проецируется на язычковые сегменты передней поверхности верхней доли левого легкого.

Четырнадцатая точка исследования лежит на левой срединно-ключичной линии над межсосковой линией и проецируется на переднюю поверхность верхней доли левого легкого.

На данный протокол тратится в среднем от 3 до 5 мин. Он дает оптимальную картину состояния

легочной ткани и помогает принять решение о дальнейшей маршрутизации пациента.

Артефакты ультразвука легких при COVID-19

По данным авторов, примерно 19% поступающих на стационарное лечение пациентов имеют характерные клинические проявления при ультразвуковой визуализации легких, коррелируемой с КТ [19, 29]. По данным наших коллег из Италии, пневмония при COVID прогрессирует в основном в дистальные отделы легких, поражая интерстициальные участки вблизи плевральной линии, что хорошо визуализируется с помощью УЗИ [19, 37]. В работе авторов Y. Huang et al. приведена сравнительная характеристика использования КТ ОГК и УЗИ [19]. По мере прогрессирования пневмонии плевральная линия утолщается и приобретает неровный вид. В-линии нарастают более 3 в одном межреберном промежутке. Они начинают расширяться более 1,0 см и имеют тенденцию к последующему сливанию (рис. 3) [30].

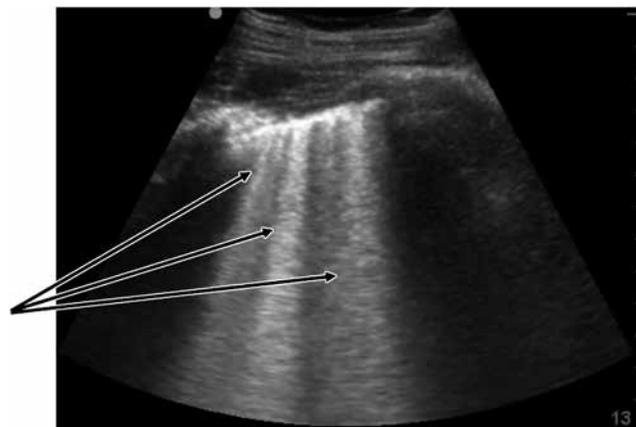


Рис. 3. Множественные B-линии (обозначены стрелками) в одном межреберном промежутке. Отмечается тенденция к «сливанию» B-линий

Fig. 3. Multiple B-lines (marked by arrows) in one intercostal space. B-lines tend to fuse

По данным КТ и УЗИ легких наличие плеврального выпота отмечается редко, несмотря на частый массивный процесс поражения. В обоих случаях хорошо визуализируются различные консолидации: локальные, сегментарные и долевые [19]. Пятнистые или сливные поражения, как правило, распространяются по плевре. Чаще всего затрагивается нижняя правая доля, за которой следует верхняя и нижняя левые доли. Поражения затрагивают задние отделы легких в 67% случаев [43]. Преимущественно поражения были двухсторонними и/или субплевральными. Преобладающая картина – воспаление по типу «матового стекла» [44]. Характерные признаки для пневмонии в виде «воздушной бронхограммы» и «теневого признака» встречаются в сегментарных и долевыми консолидациях (рис. 4) [6, 21, 42].

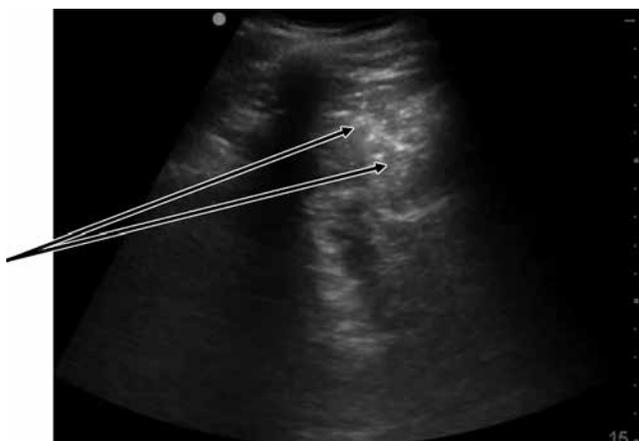


Рис. 4. «Аэробронхограмма»

Fig. 4. Air bronchogram

При использовании доплеровского картирования определяется плохой кровоток в зонах консолидаций [19]. По данным авторов, в совокупности ультразвуковые признаки легочных поражений можно применять для определения степени тяжести заболевания – увеличение количества пораженных участков, увеличение количества В-линий вплоть до их слияния («белое легкое») (рис. 5). Появление консолидаций, наличие плеврального выпота могут свидетельствовать о тяжелой стадии или ухудшении процесса протекания заболевания [31, 37].

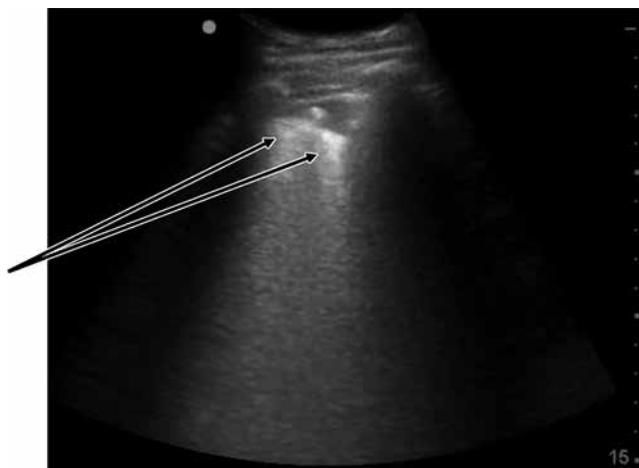


Рис. 5. «Белое легкое». Консолидации (показаны стрелками)

Fig. 5. Gray hepatization. Consolidations (marked by arrows)

Положительной динамикой по УЗИ можно считать уменьшение количества В-линий в одном межреберном промежутке, отсутствие признаков консолидаций и постепенное появление А-линий [12, 31, 37]. УЗИ – сравнительно дешевый инструмент, который может быть использован в условиях отсутствия стационарного КТ. Совсем недавно первые случаи заражения COVID-19 были описаны на западе Африки, в Нигерии. В таких условиях в случае распространения инфекции выполнение КТ легких в разы сложнее, чем УЗИ легких [33].

Рекомендации по защите сотрудников и оборудования

Независимо от того, подозрительный диагноз и/или подтвержденный COVID, профилактика передачи инфекции требует, чтобы все медицинские работники принимали стандартные меры предосторожности в работе с такими пациентами. В настоящее время опубликованы несколько национальных и международных руководств в отношении общих мер предосторожности и профилактики инфекций при ультразвуковом исследовании [8–10, 26, 27]. Центром по контролю и профилактике заболеваний данные меры были разработаны и внедрены [14]. Они включают следующие пункты: 1) сотрудники, выполняющие УЗИ, не должны иметь специфических противопоказаний, в ином случае к работе не допускаются; 2) все сотрудники должны пройти обучение по инфекционному контролю и использованию средств индивидуальной защиты и тестирование по подгонке респираторов; 3) с целью уменьшения риска передачи инфекции необходимо грамотно спланировать свое расписание работы за счет соблюдения тайминга в приеме пациентов, увеличения интервала времени между ожидающими пациентами и обеспечение адекватной социальной дистанции не менее 2 м друг от друга; 4) ограничить количество посетителей в кабинете, в том числе детей; 5) если у пациента установлен диагноз COVID, то постараться организовать работу таким образом, чтобы не было перекреста потоков; 6) все сотрудники должны соблюдать тщательную гигиену рук до и после всех контактов; руки обрабатывать спиртосодержащими дезинфектантами в соответствии с рекомендациями; 7) желательно работать в двух парах перчаток и менять «верхнюю» пару после каждого пациента; 8) сканирование рекомендовано выполнять одной «грязной» рукой, сохраняя «чистую» на оборудовании; 9) идеально придерживаться правила: «один пакетик с гелем – один пациент» [18]. Нашими зарубежными коллегами, имеющими большой опыт работы с COVID-19, описаны различные процедуры выполнения УЗИ с помощью беспроводного датчика и планшета, с участием двух человек – врача и медицинской сестры. В таких условиях датчик находится у врача, выполняющего исследование, а медицинская сестра находится рядом с врачом, не контактирует с пациентом и отвечает за «заморозку» картинки и сохранение (передачу) информации [13]. Учитывая высокую степень контагиозности COVID-19 и необходимость контакта врача и пациента, необходимо принимать все меры предосторожности в ежедневной практике.

Использование портативных УЗИ-аппаратов и/или оборудования в «красной зоне», без дополнительной необходимости в транспортировке пациента, снижает риск инфицирования медицинского персонала [17]. Обработка этих устройств намного легче за счет их меньшей поверхности.

Тем не менее ультразвуковой аппарат может потенциально участвовать в передаче инфекции [34]. Всемирной федерацией ультразвуковой диагностики в медицине и биологии (WFUMB) разработана рекомендация по очистке датчиков. Последовательность выполнения следующая: 1) отсоедините датчик от прибора; 2) снимите защитный чехол с датчика и утилизируйте его; 3) ополосните контактную поверхность датчика под проточной водой; 4) очистите датчик влажной марлевой салфеткой или другой тканью с небольшим количеством неабразивного жидкого мыла; 5) вновь ополосните датчик под проточной водой; 6) с помощью салфетки и дезинфицирующего средства очистите остальные части датчика, включая кабель и рукоять; 7) высушите датчик с помощью полотенца. По возможности рекомендовано сократить использование до 1 датчика. Все неиспользуемые датчики хранить отдельно в закрытом чистом месте [7].

Заключение

Ультразвук легких в условиях пандемии COVID-19 является чувствительным и специфичным методом диагностики. Простота в использовании, скорость, неинвазивность, отсутствие ионизирующего излучения и главное минимизация риска заражения медицинского персонала – это все важные характеристики, помогающие клиницисту принимать взвешенные и быстрые диагностические и лечебные решения. В условиях пандемии и массового поступления больных ультразвуком легких занимает свою диагностическую нишу, помогая сохранить человеческий ресурс и сыграть ключевую роль в клинической практике.

Вклад авторов. Старостин Д.О. – литературный поиск, подготовка обзора литературы, оформление в соответствии с правилами журнала; Кузовлев А.Н. – подготовка концепции обзора литературы, редактирование обзора литературы.

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. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия № 6 от 28.04.2020. <https://base.garant.ru/73964533/>
2. Клинические рекомендации. «Внебольничная пневмония». 2018. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9128-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-919n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-vzrosloму-naseleniyu-po-profilyu-anesteziologii-i-reanimatologii>
4. Приказ Минтруда России от 27.08.2018 г. № 554н «Об утверждении профессионального стандарта "Врач – анестезиолог-реаниматолог"». <https://rg.ru/2018/09/18/mintrud-prikaz554-site-dok.html>
5. Профессиональный стандарт «Врач ультразвуковой диагностики». Утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 19 марта 2019 № 161н. <https://rg.ru/2019/04/18/mintrud-prikaz161-site-dok.html>
6. Сафонов Д. В., Шахов Б. Е. Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний легких: учебное пособие. - М.: Видар, 2011. - 120 с.
7. Abramowicz J. S., Basseal J. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID-19 (перевод на русский язык). Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2020. - № 1. - P. 12–23.
8. Abramowicz J. S., Evans D. H., Fowlkes J. B. et al. Guidelines for cleaning transvaginal ultrasound transducers between patients // *Ultrasound Med. Biol.* - 2017. - Vol. 43. - P. 1076–1079.
9. ACEP. American College of Emergency Physicians Guideline for Ultrasound Transducer Cleaning and Disinfection // *Ann. Emerg. Med.* - 2018. - Vol. 72, № 4. - P. 45–47.
10. Basseal J., Westerway S., Juraja M. et al. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers // *Australas J. Ultras. Med.* - 2017. - Vol. 20. - P. 30–40.
11. Bouhemad B., Brisson H., Le-Guen M. et al. Bedside ultrasound assessment of positive endexpiratory pressure-induced lung recruitment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2011. - Vol. 183. - P. 341–347.
1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Version no. 6 as of 28.04.2020. <https://base.garant.ru/73964533/>
2. *Klinicheskie rekomendatsii. Vnebolnichnaya pnevmoniya*. [Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia]. 2018. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Edict no. 919n by the Russian Ministry of Health as of 15.11.2012 On Approval of Procedure for Medical Care Provision to Adult Population in the Profile of Anesthesiology and Intensive Care. (In Russ.). <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9128-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-919n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-vzrosloму-naseleniyu-po-profilyu-anesteziologii-i-reanimatologii>
4. Edict no. 554n by the Russian Ministry of Labor and Social Welfare as of 27.08.2018 On Approval of the Professional Standard for the Resuscitation Anesthetist. (In Russ.) <https://rg.ru/2018/09/18/mintrud-prikaz554-site-dok.html>
5. Edict no. 161n by the Russian Ministry of Labor and Social Welfare as of 19.03.2019 On Approval of the Professional Standard for the Ultrasound Specialist. (In Russ.) <https://rg.ru/2019/04/18/mintrud-prikaz161-site-dok.html>
6. Safonov D.V., Shakhov B.E. *Ultrazvukovaya diagnostika vospalitelnykh zabolevaniy legkikh: uchebnoe posobie*. [The ultrasound diagnostics of inflammatory pulmonary diseases: manual]. Moscow, Vidar Publ., 2011. 120 p.
7. Abramowicz J.S., Basseal J. WFUMB Position Statement: how to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika*, 2020, no. 1, pp. 12–23. (In Russ.)
8. Abramowicz J.S., Evans D.H., Fowlkes J.B. et al. Guidelines for cleaning transvaginal ultrasound transducers between patients. *Ultrasound Med. Biol.*, 2017, vol. 43, pp. 1076–1079.
9. ACEP. American College of Emergency Physicians Guideline for Ultrasound Transducer Cleaning and Disinfection. *Ann. Emerg. Med.*, 2018, vol. 72, no. 4, pp. 45–47.
10. Basseal J., Westerway S., Juraja M. et al. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers. *Australas J. Ultras. Med.*, 2017, vol. 20, pp. 30–40.
11. Bouhemad B., Brisson H., Le-Guen M. et al. Bedside ultrasound assessment of positive endexpiratory pressure-induced lung recruitment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, pp. 341–347.

12. Buonsenso D., Pata D., Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 5. - P. 27.
13. Buonsenso D., Piano A., Raffaelli F. et al. Pointof Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumonia: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2020. - Vol. 24, № 5. - P. 2776-2780.
14. CDC. Center for Disease Control Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>.
15. Demi L., van Hoeve W., van Sloun R. J. G. et al. Determination of a potential quantitative measure of the state of the lung using lung ultrasound spectroscopy // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7. - P. 12746.
16. Demi M., Prediletto R., Soldati G. et al. Physical mechanisms providing clinical information from ultrasound lung images: hypotheses and early confirmations // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* - 2020. - Vol. 67. - P. 612-623.
17. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR // *Radiology.* - 2020. - Vol. 19. - P. 200432.
18. Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19. United States Department of Labor Occupational Safety and Health Administration. 2020. <https://www.hssl.org/?abstract&did=835167>.
19. Huang Y., Wang S., Liu Y. et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19) // *SSRN.* - 2020. - Vol. 1. - P. 14.
20. Jin Y. H., Cai L., Cheng Z. S. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) // *Mil. Med. Res.* - 2020. - Vol. 7, № 1. - P. 4.
21. Lichtenstein D.A. Lung Ultrasound in the Critically ill. The BLUE Protocol. Cham // Springer. - 2016. - 376. Vol. 1. - P. 376. doi: 10.1007/978-3-319-15371-1.
22. Lichtenstein D. A. Lung ultrasound in the critically ill // *Ann. Intens. Care.* - 2014. - Vol. 4. - <https://doi.org/10.1186/2110-5820-4-1>.
23. Lichtenstein D., Mezière G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure // *Chest.* - 2008. - Vol. 134. - P. 117-125.
24. Mayo P.H., Copetti R., Feller-Kopman D. et al. Thoracic ultrasonography: a narrative review // *Intens. Care Med.* - 2019. - Vol. 45. - P. 1200-1211.
25. Mojoli F., Bouhemad B., Mongodi S. et al. Lung ultrasound for critically ill patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2019. - Vol. 199. - P. 701-714.
26. Muller T., Martiny H., Merz E. et al. DEGUM Recommendations on Infection Prevention in Ultrasound and Endoscopic Ultrasound // *Ultraschall Med.* - 2018. - Vol. 39. - P. 284-303.
27. Nyhsen C. M., Humphreys H., Koerner R. J. et al. Infection prevention and control in ultrasound – best practice recommendations from the European Society of Radiology Ultrasound Working Group // *Insights Imaging.* - 2017. - Vol. 8. - P. 523-535.
28. Ong S. W. X., Tan Y. K., Chia P. Y. et al. Air, surface, environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient // *J. Am. Med. Association.* - 2020. - Vol. 323, № 16. - P. 1610-1612.
29. Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time course of lung changes of chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia // *Radiology.* - 2020. - Vol. 295. - P. 3.
30. Peng Q., Wang X., Zhang. L. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019–2020 epidemic // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 1. - P. 2.
31. Pereira E. Jr., Bethlem M., Vieira A. et al. Lung ultrasound in COVID-19 pandemic. Should be used for diagnosis and monitoring from now on? // *WINFOCUS.* - 2020. - Vol. 1. - P. 1-3.
32. Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D. et al. Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia? // *Radiology.* - 2020. - 200847. - Vol. 1. - P. 1-3. doi:10.1148/radiol.2020200847.
33. Sign A., Mei X., Huang M. et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of Infection // *Radiology.* - 2020. - Vol. 20. - P. 200463.
34. Skowronek P., Wojciechowski A., Leszczynski P. et al. Can diagnostic ultrasound scanners be a potential vector of opportunistic bacterial infection? // *Med. Ultrason.* - 2016. - Vol. 18. - P. 326-331.
35. Soldati G., Demi M., Inchingolo R. et al. On the physical basis of pulmonary sonographic interstitial syndrome // *J. Ultrasound Med.* - 2016. - Vol. 35. - P. 2075-2086.
12. Buonsenso D., Pata D., Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 27.
13. Buonsenso D., Piano A., Raffaelli F. et al. Pointof Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumonia: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, vol. 24, no. 5, pp. 2776-2780.
14. CDC. Center for Disease Control Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>.
15. Demi L., van Hoeve W., van Sloun R.J.G. et al. Determination of a potential quantitative measure of the state of the lung using lung ultrasound spectroscopy. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, pp. 12746.
16. Demi M., Prediletto R., Soldati G. et al. Physical mechanisms providing clinical information from ultrasound lung images: hypotheses and early confirmations. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.*, 2020, vol. 67, pp. 612-623.
17. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*, 2020, vol. 19, pp. 200432.
18. Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19. United States Department of Labor Occupational Safety and Health Administration. 2020. <https://www.hssl.org/?abstract&did=835167>.
19. Huang Y., Wang S., Liu Y. et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *SSRN*, 2020, vol. 1, pp. 14.
20. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res.*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 4.
21. Lichtenstein D.A. Lung Ultrasound in the Critically ill. The BLUE Protocol. Cham. *Springer*, 2016, 376, vol. 1, pp. 376. doi: 10.1007/978-3-319-15371-1.
22. Lichtenstein D.A. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann. Intens. Care*, 2014, vol. 4. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-4-1>.
23. Lichtenstein D., Mezière G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. *Chest*, 2008, vol. 134, pp. 117-125.
24. Mayo P.H., Copetti R., Feller-Kopman D. et al. Thoracic ultrasonography: a narrative review. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, pp. 1200-1211.
25. Mojoli F., Bouhemad B., Mongodi S. et al. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 199, pp. 701-714.
26. Muller T., Martiny H., Merz E. et al. DEGUM Recommendations on Infection Prevention in Ultrasound and Endoscopic Ultrasound. *Ultraschall Med.*, 2018, vol. 39, pp. 284-303.
27. Nyhsen C.M., Humphreys H., Koerner R.J. et al. Infection prevention and control in ultrasound – best practice recommendations from the European Society of Radiology Ultrasound Working Group. *Insights Imaging*, 2017, vol. 8, pp. 523-535.
28. Ong S.W.X., Tan Y.K., Chia P.Y. et al. Air, surface, environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *J. Am. Med. Association*, 2020, vol. 323, no. 16, pp. 1610-1612.
29. Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time course of lung changes of chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*, 2020, vol. 295, pp. 3.
30. Peng Q., Wang X., Zhang. L. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 1, pp. 2.
31. Pereira E.Jr., Bethlem M., Vieira A. et al. Lung ultrasound in COVID-19 pandemic. Should be used for diagnosis and monitoring from now on? *WINFOCUS*, 2020, vol. 1, pp. 1-3.
32. Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D. et al. Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia? *Radiology*, 2020, 200847, vol. 1, pp. 1-3. doi:10.1148/radiol.2020200847.
33. Sign A., Mei X., Huang M. et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of Infection. *Radiology*, 2020, vol. 20, pp. 200463.
34. Skowronek P., Wojciechowski A., Leszczynski P. et al. Can diagnostic ultrasound scanners be a potential vector of opportunistic bacterial infection? *Med. Ultrason.*, 2016, vol. 18, pp. 326-331.
35. Soldati G., Demi M., Inchingolo R. et al. On the physical basis of pulmonary sonographic interstitial syndrome. *J. Ultrasound Med.*, 2016, vol. 35, pp. 2075-2086.

36. Soldati G., Demi M., Smargiassi A. et al. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases // *Expert. Rev. Respir. Med.* - 2019. - Vol. 13. - P. 163-172.
37. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? // *J. Ultrasound Med.* - 2020. - Vol. 10. - P. 1002.
38. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Lung ultrasonography and vertical artifacts: the shape of air // *Respiration.* - 2015. - Vol. 90. - P. 86.
39. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Lung ultrasonography may provide an indirect estimation of lung porosity and airspace geometry // *Respiration.* - 2014. - Vol. 88. - P. 458-468.
40. Soldati G., Smargiassi A., Mariani A. A. et al. Novel aspects in diagnostic approach to respiratory patients: is it the time for a new semiotics? // *Multidiscip. Respir. Med.* - 2017. - Vol. 12. - P. 15.
41. Soummer A., Perbet S., Brisson H. et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress // *Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 40, № 7. - P. 2064-2072.
42. Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound // *Intens. Care Med.* - 2012. - Vol. 38, № 4. - P. 577-591.
43. Yoon S.H., Lee K.H., Kim J.Y. et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea // *Korean J. Radiol.* - 2020. - Vol. 21. - P. 494-500.
44. Yuhui W., Chengjun D., Yue H. et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study // *Radiology.* - 2020. - Vol. 1. - P. 1-21. doi:10.1148/radiol.2020200843.
45. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected Interim guidance. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331495>.
46. World Health Organisation. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
47. Wuzhu L., Shushan Z., Binghui C. et al. A Clinical Study of Noninvasive Assessment of Lung Lesions in Patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by Bedside Ultrasound // *Ultraschall Med.* - 2020. - Vol. 1. - P. 1-15. doi: 10.1055/a-1154-8795.
36. Soldati G., Demi M., Smargiassi A. et al. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2019, vol. 13, pp. 163-172.
37. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J. Ultrasound Med.*, 2020, vol. 10, pp. 1002.
38. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Lung ultrasonography and vertical artifacts: the shape of air. *Respiration*, 2015, vol. 90, pp. 86.
39. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Lung ultrasonography may provide an indirect estimation of lung porosity and airspace geometry. *Respiration*, 2014, vol. 88, pp. 458-468.
40. Soldati G., Smargiassi A., Mariani A.A. et al. Novel aspects in diagnostic approach to respiratory patients: is it the time for a new semiotics? *Multidiscip. Respir. Med.*, 2017, vol. 12, pp. 15.
41. Soummer A., Perbet S., Brisson H. et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, no. 7, pp. 2064-2072.
42. Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intens. Care Med.*, 2012, vol. 38, no. 4, pp. 577-591.
43. Yoon S.H., Lee K.H., Kim J.Y. et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J. Radiol.*, 2020, vol. 21, pp. 494-500.
44. Yuhui W., Chengjun D., Yue H. et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*, 2020, vol. 1, pp. 1-21. doi:10.1148/radiol.2020200843.
45. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected Interim guidance. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331495>.
46. World Health Organisation. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
47. Wuzhu L., Shushan Z., Binghui C. et al. A Clinical Study of Noninvasive Assessment of Lung Lesions in Patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by Bedside Ultrasound. *Ultraschall Med.*, 2020, vol. 1, pp. 1-15. doi: 10.1055/a-1154-8795.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского»,
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

Старостин Даниил Олегович

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: starostin_daniil@mail.ru

ORCID 0000-0002-5069-6080

Кузовлев Артем Николаевич

доктор медицинских наук, заместитель директора,
руководитель.

E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

ORCID 0000-0002-5930-0118

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General
Reanimatology,
25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.

Daniil O. Starostin

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: starostin_daniil@mail.ru

ORCID 0000-0002-5069-6080

Artem N. Kuzovlev

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director, Head.

Email: artem_kuzovlev@mail.ru

ORCID 0000-0002-5930-0118



Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей

А. А. СОКОЛОВ¹, Д. В. СОКОЛОВ², Д. В. ПЕВЗНЕР³, А. В. ПОПОВ³, В. В. ДОНСКИХ³

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: патогенетическое обоснование необходимости применения экстракорпоральной гемокоррекции при новой коронавирусной инфекции (НКИ).

Результаты: проанализированы клинические рекомендации и первый опыт использования экстракорпоральных методов при НКИ в разных странах. Показано, что методы экстракорпоральной гемокоррекции обладают комплексными плейотропными (множественными) эффектами и позволяют быстро нормализовать уровень цитокинов и других факторов патогенеза, тем самым предотвратить/уменьшить степень тяжести органических нарушений. Конкретизированы критерии выбора экстракорпорального метода, а также показания для раннего и позднего применения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, экстракорпоральная гемокоррекция, плазмообмен, гемосорбция, плазмофильтрация, гемофильтрация, цитокины, международные рекомендации

Для цитирования: Соколов А. А., Соколов Д. В., Певзнер Д. В., Попов А. В., Донских В. В. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 31-40. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-31-40

Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities

A. A. SOKOLOV¹, D. V. SOKOLOV², D. V. PEVZNER³, A. V. POPOV³, V. V. DONSIKH³

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

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

³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to provide pathogenetic justification for the need for extracorporeal blood purification in the new coronavirus infection.

Results: the article analyzes guidelines and the first experience of using extracorporeal methods in the new coronavirus infection in different countries. It has been demonstrated that methods of extracorporeal blood purification have complex pleiotropic (multiple) effects and can quickly normalize the level of cytokines and other pathogenic factors, thereby preventing/reducing the severity of organ disorders. The article specifies the criteria for choosing an extracorporeal method, as well as indications for its early and late use.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, extracorporeal blood purification, plasma exchange, hemosorption, plasma filtration, hemofiltration, cytokines, international guidelines

For citations: Sokolov A. A., Sokolov D. V., Pevzner D. V., Popov A. V., Donskikh V. V. Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 31-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-31-40

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

Одной из основных причин высокой смертности больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (НКИ) является отсутствие этиотропной терапии. В связи с этим важное значение для спасения жизни пациентов приобретает патогенетическая терапия – терапия, направленная на ключевые факторы патогенеза возникающих критических состояний.

При тяжелом течении НКИ можно выделить несколько ведущих клинико-лабораторных синдромов, которые могут иметь особенности в раннюю и позднюю стадии заболевания: вторичный гемофагocитарный синдром (ГФС) (синоним – синдром активации макрофагов) [24] с выраженной гиперцитокинемией (так называемым цитокиновым штормом) [16, 28], ДВС-синдром (гиперкоагуляция в

раннюю стадию и гипокоагуляция в позднюю стадию заболевания) [19, 26, 30, 33], тромботическая микроангиопатия [19], антифосфолипидный синдром [36]. При прогрессировании заболевания на поздней стадии могут развиваться острое повреждение почек (ОПП), острая сердечная недостаточность, септический шок [15, 16, 27, 37]. При наличии коморбидной патологии, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний [28], пациент может погибнуть уже на ранней стадии НКИ.

Одним из факторов патогенеза НКИ может быть РНК-емия. По данным китайских исследователей, она встречалась с частотой от 12 до 30% [16, 31]. W. Chen et al. (2020) показали, что вирусная нагрузка коррелировала с тяжестью заболевания [8]. У па-

циентов в критическом состоянии была установлена сильная корреляционная связь между РНК-емией и уровнем ИЛ-6 (> 100 пг/мл) ($R = 0,902; p < 0,001$). Все пациенты с РНК-емией имели более высокий риск развития множественного органного повреждения [9].

F. Zhou et al. (2020) продемонстрировали, что различие между умершими и выжившими пациентами по уровню отдельных показателей наступало в разное время от дебюта заболевания: по ферритину – после 4 сут, по Д-димерам – после 7 сут, по числу лимфоцитов – после 10 сут, по ИЛ-6 – после 13 сут, по ЛДГ – после 16 сут, по сердечному тропонину – после 19 сут. То есть имела место определенная последовательность развития патологического процесса [37].

С учетом особенностей патогенеза важное место в составе патогенетического лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции должны занимать методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК). Они обладают комплексными плейотропными (множественными) эффектами и позволяют быстро нормализовать уровень цитокинов и других факторов патогенеза, тем самым предотвратить/уменьшить степень тяжести органических нарушений.

Подходы к выбору метода ЭГК, исходя из особенностей патогенеза

Факторы патогенеза НКИ относятся к разным классам веществ, главным образом к **высокомо-**

лекулярным (2019-nCoV РНК, ферритин, фибриноген, антитела к фосфолипидам, С-реактивный белок) и **среднемолекулярным** (цитокины, фактор Виллебранда). В процессе воспаления и повреждения тканей участвуют как цитокины, так и крупные молекулы. Фибриноген относится к молекулярным патогенным структурам (DAMP – danger-associated molecular patterns) и, подобно липополисахаридам (ЛПС) грамотрицательных бактерий, может связываться с Toll-подобными рецепторами лейкоцитов (TLR4) и поддерживать системный воспалительный ответ [4]. С-реактивный белок (СРБ) может ингибировать продукцию оксида азота и вызывать индукцию апоптоза у эндотелиальных клеток, активировать систему комплемента по классическому пути и увеличивать объем поражения [13]. Ферритин обладает иммуносупрессивными свойствами. Его уровень коррелирует со смертностью пациентов с ГФС [38]. РНКемия у критических пациентов связана с уровнем ИЛ-6 [9].

Высоко- и среднемолекулярные вещества имеют не только разный размер, но и разный объем распределения в организме. Для их удаления предназначены различные методы ЭГК. Выбор метода ЭГК в зависимости от особенностей молекул, являющихся факторами патогенеза, представлен в табл. 1.

Основными методами ЭГК, позволяющими удалять высокомолекулярные вещества, являют-

Таблица 1. Факторы патогенеза НКИ, особенности молекул, выбор метода ЭГК

Table 1. Pathogenesis factors of the new coronavirus infection, specific features of molecules and choice of the extracorporeal blood purification method

Наименование	Молекулярная масса	Размер молекулы	Экстракорпоральный метод удаления (массообменное устройство)
2019-nCoV РНК	-	60–140 нм	ПО, КПФ
Ферритин	480–800 кДа	11–13 нм	ПО, КПФ
Фибриноген	340 кДа	10–45 нм	ПО, КПФ
IgA	160 кДа	Нд	ПО, КПФ
IgG	150 кДа	11–14 нм	ПО, КПФ
СРБ	115 кДа	Нд	ПО, СПФ
ФНО-α	17–54 кДа	Нд	СПФ, СГСц, СРФА, ГФ, ГДФ (oX, ПММА), ГД (НСО)
ИЛ-10	18–39 кДа	Нд	СПФ, СГСц, СРФА, ГФ и ГДФ (oX, ПММА), ГД (НСО)
ИЛ-6	19–34 кДа	Нд	СПФ, СГСц, СРФА, ГФ, ГДФ (oX, ПММА), ГД (НСО)
ИЛ-7	17–25 кДа	Нд	СПФ, СРФА, ГД (МСО, НСО)
G-CSF	22–24 кДа	Нд	СПФ, СГСц, ГДФ (oX, ПММА), ГД (МСО, НСО)
GM-CSF	22–24 кДа	Нд	СПФ, СГСц, ГДФ (oX, ПММА), ГД (МСО, НСО)
Миоглобин	17 кДа	Нд	СПФ, СГСц, ГФ и ГДФ (ПММА), ГД (МСО, НСО)
ИЛ-2	15–17 кДа	Нд	СПФ, СГСц, ГФ и ГДФ (oX), ГД (МСО, НСО)
MCP-1	8–15 кДа	Нд	СГСц, СРФА, ГФ и ГДФ (oX, ПММА), ГД (МСО, НСО), ГФ и ГДФ (hf)
IP-10	9–11 кДа	Нд	СГСц, ГФ и ГДФ (oX), ГД (МСО, НСО), ГФ, ГДФ (hf)
MIP-1α	10 кДа	Нд	СГСц, СРФА, ГФ и ГДФ (oX), ГД (МСО, НСО), ГФ и ГДФ (hf)

Примечание: Нд – нет данных, ПО – плазмообмен, КПФ – каскадная плазмофильтрация, СПФ – селективная плазмофильтрация, ГД – гемодиализ, ГФ – гемофильтрация, ГДФ – гемодиализация, oX – диализатор с мембраной с дополнительными сорбционными свойствами oXiris, СГСц – гемосорбция цитокинов селективная, СРФА – coupled plasma filtration adsorption (плазмосорбция, сочетанная с гемофильтрацией – ПСГФ), ПММА – диализатор с мембраной на основе полиметилметакрилата с дополнительными сорбционными свойствами, МСО – диализаторы со средней точкой отсечения (medium cut off), НСО – диализаторы с высокой точкой отсечения (high cut off), hf – высокопоточные (high flux) диализаторы

ся плазмообмен и каскадная плазмофильтрация (КПФ). Плазмообмен включен в рекомендации Американского общества афереза 2019 г. при лечении ГФС, антифосфолипидного синдрома, тромботических микроангиопатий [25]. В нашей стране это один из самых доступных экстракорпоральных методов. В качестве показаний к ПО при НКИ могут выступать: ГФС, синдром гиперкоагуляции, антифосфолипидный синдром, тромботические микроангиопатии.

К недостаткам плазмообмена можно отнести: неселективность (удаляются все молекулы, находящиеся в плазме, а не только патогенетически значимые), потребность в применении донорской плазмы (возможны реакции на чужеродный белок, существует риск передачи гемотрансмиссивных инфекций), относительно небольшой объем эксфузии плазмы (обычно около 1 объема циркулирующей плазмы – ОЦП). Следствием является недостаточная эффективность удаления низко- и средномолекулярных веществ, а также небольших белков.

Для повышения эффективности, селективности и безопасности удаления крупных молекул целесообразно использовать КПФ. При этой процедуре получаемая плазма крови перфузируется через мембранные массообменные устройства – фракционаторы плазмы с размером пор 10, 20 или 30 нм (Evaflux, Kawasumi Laboratories, Cascadeflo EC, Asahi Kasei Medical, Япония). Происходит разделение плазмы на высокомолекулярный компонент, который удаляется, и компонент с меньшей молекулярной массой, включающий в том числе альбумины, который непрерывно реинфузируется пациенту. В замещении альбумина и факторов свертывания при этом обычно нет необходимости.

При лечении НКИ КПФ может быть показана в раннем периоде с целью быстрого (достаточно 1–2 процедур) снижения уровня в крови крупных молекул, таких как фибриноген, фибронектин, антигена к фосфолипидам, и элиминации из кровотока вирусов и вирусосодержащих частиц с целью уменьшения вирусной нагрузки. Удаление вирусов и вирусосодержащих комплексов используется в Японии при лечении резистентных к интерферонотерапии форм гепатита С (генотип 1b) (оплачивается национальной системой медицинского страхования) и показало эффективность при лечении инфекций, при которых имеется связь выраженности вирусемии с летальностью, например при лечении лихорадки Эбола [3, 7, 14].

КПФ может быть предпочтительна по сравнению с плазмообменом (при наличии показаний) и в позднем периоде НКИ, так как при КПФ не будут удаляться антитела против SARS-CoV-2 классов IgG и IgA.

Наиболее проблемной для удаления является группа веществ, имеющих молекулярную массу от 15 до 60 кДа. Они недостаточно эффективно удаляются как при плазмообмене и КПФ, так и при использовании обычных диализных методов.

В последние годы появились новые массообменные устройства и новые методы ЭГК, направленные как раз на эффективное удаление этой группы веществ. К ним относятся:

- селективные гемосорбенты для удаления цитокинов на основе сополимера стирола и дивинилбензола – CytoSorb (CytoSorbents Corporation, США), HA330 (Jafron Biomedical Co., Ltd, Китай), Десепта (НПП Биотех-М, Россия), Эфферон (АО Эфферон, Россия) (метод – **селективная гемосорбция цитокинов – СГСц**). Необходимо учитывать, что отечественные сорбционные колонки содержат меньше сорбента (Десепта – 100 и 150 мл, Эфферон – 200 мл), чем импортные (Цитосорб – 300 мл, HA330 – 330 мл);

- фракционаторы плазмы Evaclio (Kawasumi Laboratories, Япония) (методы: **селективная плазмофильтрация – СПФ, плазмодиафильтрация – ПДФ**). Фракционаторы Evaclio имеют размер пор 8, 10, 20 или 30 нм, что существенно меньше размера пор плазмофильтров. Большинство факторов свертывания, иммуноглобулины и другие крупные молекулы во время процедуры сохраняются. Объем фильтрата увеличивается до 8–10 л. По сравнению с КПФ при использовании этой процедуры эффективно элиминируются небольшие белки, например миоглобин и крупные цитокины (ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-1);

- диализаторы с дополнительными сорбционными свойствами – oXiris (Baxter International Inc., США), Filtryzer (Toray Medical Co., Ltd, Япония) (методы – **ГД, ГФ, ГДФ**);

- диализаторы с более крупными порами со средней (medium cut off) – Theranova (Baxter International Inc., США) и высокой точкой отсечения (high cut off) – SepteX, Theralite (Baxter International Inc., США), Ultraflux EMIc2 (Fresenius Medical Care, Германия) (метод – **ГД**);

- комбинированные диализно-сорбционные системы – CPFA (coupled plasma filtration adsorption) – используются в аппаратах Lynda (Bellco S.r.l., Италия) и HF440 (Infomed SA, Швейцария) (метод – **плазмосорбция, сочетанная с гемофильтрацией**).

Преимуществами диализных процедур с использованием диализаторов с дополнительными сорбционными свойствами являются возможность одновременного удаления медиаторов воспалительного ответа, активированных факторов комплемента и коррекция кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса организма при отсутствии удаления антител к вирусу SARS-CoV-2 [17].

Методы ЭГК также могут быть использованы при лечении осложнений НКИ. При ОПП возникают показания к диализным методам – ГД, ГДФ (выбор между интермиттирующими, продолжительными и продленными методиками определяется особенностями развития и течения критического состояния у конкретного пациента); при септическом шоке – к селективной гемосорбции липополисахаридов (СГС_{ЛПС}).

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 4 массообменных устройства для СГС_{ЛПС}: Toraymixin (Toray Medical Co., Ltd, Япония), Токсипак (НПО ПОКАРД, Россия), Alteco LPS Adsorber (Alteco Medical АВБ, Швеция), Эфферон ЛПС (АО Эфферон, Россия). Учитывая, что колонки для СГС_{ЛПС} также могут сорбировать цитокины, возможно их применение off-label для удаления цитокинов.

ЭГК в зарубежных клинических рекомендациях по лечению НКИ

В настоящее время методы ЭГК в ряде стран включены в клинические рекомендации (КР) по лечению НКИ. Выбор метода определяется прежде всего доступностью – наличием регистрации необходимого оборудования и расходных материалов в стране.

Китай. Наиболее полные КР по использованию методов ЭГК при НКИ в настоящее время существуют в Китае. Они подготовлены путем консенсуса разных специалистов на основе анализа информации, полученной в период пандемии с января по апрель 2020 г. [34].

В КР входят плазмообмен (ПО), плазмасорбция (ПС), их комбинация (ПО + ПС), гемосорбция (ГС), гемофильтрация/плазмофильтрация, методы продолжительной заместительной почечной терапии (ПЗПТ), плазмасорбция, сочетанная с гемофильтрацией (СРФА) [18, 20].

Цели применения ЭГК: удаление медиаторов воспаления, эндотоксинов, средне- и низкомолекулярных токсических веществ, восполнение недостатка альбумина, факторов свертывания крови и других полезных субстанций, регулирование водного, электролитного и кислотно-основного баланса. Результатом применения ЭГК являются блокирование цитокинового шторма, уменьшение воспаления в легких и улучшение дыхательной функции, восстановление иммунного гомеостаза, улучшение обмена веществ, функции печени, почек и других органов, сокращение смертности [18].

Выделяют «почечные» и «внепочечные» показания [34]. «Почечные» показания:

1) острое почечное повреждение 2–3-й стадии по критериям KDIGO (2-я стадия – уровень креатинина сыворотки в 2,0–2,9 раза выше верхней границы нормы, диурез меньше 0,5 мл/кг в 1 ч в течение 12 ч и более; 3-я стадия – уровень креатинина сыворотки в 3 раза выше верхней границы нормы или превышает уровень 350 мкмоль/л, диурез меньше 0,3 мл/кг в 1 ч в течение 24 ч и более или анурия в течение 12 ч и более);

2) выраженные гиперволемиа, нарушения электролитного и кислотно-основного равновесия.

Пациентам с нестабильной гемодинамикой, нуждающимся в диализной терапии, рекомендуется применение продолжительных методов ПЗПТ.

«Внепочечные» показания:

1) тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, септический шок, тяжелая острая

печеночная недостаточность (ОПечН) или синдром множественной органной дисфункции;

2) чрезмерно выраженный синдром системного воспалительного ответа – повышение концентрации воспалительных медиаторов (таких как ИЛ-6) в сыворотке крови в 5 раз и более от верхней границы нормы или ежедневный прирост более чем на 1 норму;

3) неконтролируемая высокая лихорадка (ректальная температура > 39,5°C).

При наличии гиперволемии, рефрактерной к диуретикам, проявляющейся острым отеком легких, тяжелой гиперкалиемии (калий > 6,5 ммоль/л), тяжелой метаболическом ацидозе (рН < 7,1) рекомендуется экстренное начало продолжительной ПЗПТ.

При тяжелом течении НКИ с ОПП 2–3-й стадии, в частности с сепсисом, рекомендуется начало ПЗПТ вместе с другими методами ЭГК в течение 24 ч.

При повышении концентрации воспалительных медиаторов в 5 раз и более от верхней границы нормы или ежедневном приросте более чем на 1 норму рекомендуется максимально быстрое начало ЭГК.

Показания к выбору конкретного метода ЭГК представлены в табл. 2.

Таблица 2. Выбор метода ЭГК [7, 34]

Table 2. Choice of the extracorporeal blood purification method [7, 34]

Показание	Метод выбора
Тяжелая НКИ с ОПП или тяжелыми нарушениями электролитного и кислотно-щелочного равновесия	ПВВГФ ПВВГДФ
Тяжелая НКИ с изолированной гиперволемией и острым отеком легких	МПУФ
Повышение концентрации воспалительных медиаторов	ВОГФ, ГФ(НСО), ПО, СГСц, СПС, ПСГФ
Тяжелая НКИ с тяжелым ОРДС	Комбинация ЭКМО с ПВВГФ или ПВВГДФ
Тяжелая НКИ с ОПечН	ПО, DPMAS

Примечание: ВОГФ – высокообъемная гемофильтрация, СГСц – селективная гемосорбция цитокинов, ГФ (НСО) – гемофильтрация с использованием массообменных устройств с высокой точкой отсечения, МПУФ – медленная продолжительная ультрафильтрация, ПВВГДФ – продолжительная вено-венозная гемодиализация, ПВВГФ – продолжительная вено-венозная гемофильтрация, ПО – плазмообмен, СПС – селективная плазмасорбция, ПСГФ – плазмасорбция, сочетанная с гемофильтрацией (СРФА), ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, DPMAS (double plasma molecular adsorption system) – система из 2 сорбционных колонок для удаления цитокинов и билирубина

Для ПВВГФ и ПВВГДФ рекомендуется выбирать диализаторы с коэффициентом ультрафильтрации ≥ 50 мл/ч × мм рт. ст. При необходимости дополнительного удаления воспалительных меди-

аторов – мембранные массообменные устройства с дополнительными сорбционными свойствами (oXiris) или высокой точкой отсечения (НСО) с размером пор 8–10 нм.

Доза ПВВГФ и ПВВГДФ должна составлять 20–25 мл/кг в 1 ч при режиме постдилюции и 25–30 мл/кг в 1 ч при режиме преддилюции, при ВОГФ > 35 мл/кг в 1 ч.

Скорость ультрафильтрации при МПУФ определяется особенностями пациента, она должна составлять в среднем 2–5 мл/мин, но не превышать 4 л.

При ПО объем замещения донорской плазмы должен составлять 1 ОЦП, при дефиците плазмы – не менее 2 л; при плазмосорбции – объем перфузии плазмы – 1,5–2,0 ОЦП.

В качестве гемо- и плазмосорбента в Китае используется преимущественно гемосорбент HA330 (Jafron Biomedical Co., Ltd, Китай) изолированно или в сочетании (последовательное подключение) с ионообменным гемосорбентом HA330-II. В последнем случае процедура получила название DPMAS (double plasma molecular adsorption system).

Возможны комбинации сорбционных методов ЭГК с ПВВГФ или ПО [17].

Италия. Итальянские КР по лечению пациентов с НКИ ("Brescia Renal Covid Task Force") содержат отдельный раздел, посвященный ОПП, включающий СГСц с использованием гемосорбента типа CytoSorb [6].

При ОПП методом выбора является ПВВГФ в дозе > 25 мл/кг в 1 ч. ПВВГФ показана пациентам, имеющим 3-ю стадию ОПП по критериям KDIGO, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

СГСц (2 процедуры длительностью 24 ч) рекомендуется пациентам, не подходящим для тера-

пии тоцилизумабом, а также пациентам, у которых запланирована терапия тоцилизумабом и еще не начата ПВВГФ, до или через 24 после введения тоцилизумаба.

Отдельно выделяются пациенты, нуждающиеся в заместительной почечной терапии с использованием интермиттирующего гемодиализа. В этом случае для эффективного удаления провоспалительных молекул рекомендуется использовать диализаторы со средней точкой отсечения (МСО).

США. В настоящее время управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США выдало разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях ряда оборудования и расходных материалов для ЭГК при лечении пациентов с НКИ (табл. 3). Они могут быть использованы у пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом НКИ, находящихся в ОРИТ с подтвержденной или неизбежной дыхательной недостаточностью, нуждающихся в очищении крови, включая использование ПЗПТ, при наличии одного из следующих показаний: 1) раннее острое повреждение легких/ранний ОРДС; 2) тяжелое течение, определяемое как: а) диспноэ, б) частота дыхания ≥ 30 в 1 мин, в) сатурация крови кислородом $\leq 93\%$, г) $pO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст. и/или увеличение инфилтратов в легких > 50% в период от 24 до 48 ч; 3) жизнеугрожающее состояние, определяемое как: а) дыхательная недостаточность, б) септический шок и/или множественная органная дисфункция.

Особенностью США является разрешение к использованию устройства (Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filterdevice) для удаления вируса 2019-nCoV, т. е. выделение вируса в качестве отдельной мишени для ЭГК.

Таблица 3. Оборудование и расходные материалы, авторизованные в США для лечения НКИ [32]

Table 3. The equipment and consumables approved in the USA for the treatment of new coronavirus infection [32]

Название оборудования/расходных материалов	Производитель	Название метода ЭГК в РФ	Основное назначение	Дата авторизации
Лечение подтвержденной или неизбежной дыхательной недостаточности				
Spectra Optia Apheresis System и Depuro D2000 Adsorption Cartridge	Terumo BCT, Inc.	ПС ПО с ПС	Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов	09.04.2020
CytoSorb device, CytoSorb 300 mL	CytoSorbentsInc.	СГСц	Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов	10.04.2020
oXiris Set device	Baxter Healthcare Corporation	ПВВГД ПВВГФ ПВВГДФ	ПЗПТ и уменьшение уровня провоспалительных цитокинов	23.04.2020
Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filterdevice	ExThera Medical Corporation	-	Уменьшение уровня патогенов (вирусов) и воспалительных медиаторов	17.04.2020
Проведение продолжительной (постоянной) заместительной почечной терапии				
multiFiltrate PRO System and multiBic/multiPlus Solutions	Fresenius Medical Care	ПВВГД ПВВГФ ПВВГДФ	ПЗПТ	01.05.2020
Prismaflex ST Set	Baxter Healthcare Corporation	МПУФ ПВВГД ПВВГФ ПВВГДФ	ПЗПТ и уменьшение уровня провоспалительных цитокинов	20.05.2020

Россия. В нашей стране методы ЭГК рекомендуются для использования при лечении коронавирусной инфекции (COVID-19) несколькими медицинскими профессиональными некоммерческими организациями: НП «Национальное общество специалистов в области гемфереза и экстракорпоральной гемокоррекции», МОО «Научное общество специалистов экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», Ассоциация анестезиологов-реаниматологов и МОО «Общество врачей и медицинских сестер "Сепсис Форум"», ООО «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Все рекомендации в одном месте размещены на сайте www.hemapheres.ru [2].

Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция 3 июня 2020 г. вошли в официальные временные методические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020) (Раздел 5.6.7, стр. 51) [1]. Они включают селективную гемосорбцию цитокинов, заместительную почечную терапию с использованием мембран с повышенной адсорбционной способностью и высокой точкой отсечки, плазмообмен или селективную плазмофильтрацию, при возникновении бактериального сепсиса и септического шока – селективную гемосорбцию цитокинов.

Первый опыт применения экстракорпоральных методов при НКИ

Пандемия НКИ началась всего пять месяцев назад, поэтому серьезных доказательных исследований, посвященных эффективности того или иного метода, пока нет. Массовое поступление пациентов в тяжелом состоянии, отсутствие эффективного этиотропного лечения, высокая летальность заставили, как шаг отчаяния, изменить алгоритм принятия решения при начале использования новых методов. В этих условиях важное значение приобретает анализ каждого клинического случая, серии случаев.

H. Shi et al. (2020) сообщили об успешном применении ПО у 50-летнего пациента с НКИ, у которого на фоне диареи (10–16 сут от начала заболевания) развились дыхательная недостаточность (12–16 сут) и шок (11–15 сут) [29]. К 13-м сут на фоне высокопоточной оксигенотерапии индекс PO_2/FiO_2 снизился до 150 мм рт. ст., быстро прогрессировали КТ-признаки поражения легких. На 14, 15 и 17-е сут было выполнено 4 ПО с заменой 6 000 плазмы свежзамороженной донорской плазмы (СЗП). Одновременно осуществлялась инфузия внутривенных иммуноглобулинов (№ 6 по 20 г). Такая терапия позволила переломить ситуацию. На 23-и сут пациент был выписан из стационара.

S. H. Adeli et al. (2020) из Ирана представили серию случаев использования ПО (ежедневно от 4 до 5, эксфузия плазмы 2 л, замещение 4 дозы СЗП и альбумин) у 8 больных (от 24 до 70 лет) с НКИ и дыхательной недостаточностью. На искусственной вентиляции легких (ИВЛ) были 3 пациента, 5 – на оксигенотерапии (10 л/мин) с $SatO_2$ от 77 до 80%.

Умер 1 пациент из 8 (70 лет с артериальной гипертонией в анамнезе, находившийся на ИВЛ) [5].

J. Ma et al. (2020) описали три клинических наблюдения больных с НКИ [23]. Все пациенты находились на ИВЛ (1 – на ЭКМО). У 2 осуществлялась ПЗПТ с использованием диализатора с дополнительными сорбционными свойствами oXiris длительностью 6 и 3 сут. Один из них (на ЭКМО) умер. У третьего пациента на 38-е сут ИВЛ был диагностирован антифосфолипидный синдром (тромбоз югулярных вен, ишемический инсульт, гангрена указательного пальца), в связи с чем проведено 3 ежедневных ПО. На 48-е сут пациент был экстубирован, в последующем выписан.

L. Dogan et al. (2020) использовали плазмаферез (от 3 до 9) при лечении COVID-19-ассоциированного менингоэнцефалита у находящихся на ИВЛ [12]. Умер 1 человек из 6.

S. Luo et al. (2020) сравнили эффекты ПО (3 чел.) и тоцилизумаба (3 чел.) [22]. После ПО, в отличие от применения тоцилизумаба, наблюдалось снижение концентрации СРБ и ИЛ-6, повышалось число лимфоцитов, восстанавливалось протромбиновое время. Авторы сделали вывод о предпочтительности ПО.

J.-H. Lin et al. (2020) применили у 52-летнего пациента с НКИ с прогрессирующей пневмонией на ИВЛ по «внепочечным» показаниям ВОГФ (доза 35 мл/кг в 1 ч – 7 сут) и 3 ПО на СЗП [21]. Существенное улучшение началось именно после ПО. Вскоре больной был экстубирован и через некоторое время выписан.

F. Dastan et al. (2020) при лечении НКИ с ОПП комбинировали в рамках одной процедуры ПВВГФ (длительность 24 ч, доза 35 мл/кг в 1 ч) и гемосорбцию с использованием ионообменного гемосорбента НА330-II (Jafron Biomedical Co., Китай) [11]. Смена сорбционной колонки происходила каждые 6 ч. Интервалы между процедурами ПВВГФ + СГС составляли 24 ч. После 3 процедур ПВВГФ + СГС существенно улучшились клинические и лабораторные показатели (в том числе уровни ИЛ-1, ИЛ-8), Rh-графические проявления заболевания, до 70 мл/ч увеличился диурез.

R. A. Daguilan (2020) продемонстрировала эффективность СГС с использованием колонки НА330 (Jafron Biomedical Co., Китай) при НКИ с поражением легких [10]. Показанием к СГС являлось многодолевое или диффузное поражение легких в сочетании с лимфопенией или повышением уровня одного из следующих показателей: ферритин, ЛДГ, Д-димеры, СРБвч. В 1-е сут осуществлялись 2 СГС (каждые 12 ч), во 2-е и 3-и сут – по одной. Длительность каждой СГС составляла 3 ч. После четырех процедур наблюдалось выраженное снижение концентрации СРБвч и ферритина, уменьшалась активность ЛДГ, отмечался рост числа лимфоцитов. Умер 1 пациент из 5. Выжившие больные не нуждались в ИВЛ и инотропной поддержке.

L. Yu (2020) представил одноцентровое контролируемое исследование СГС на колонке НА330

(Jafron Biomedical Co., Китай) при лечении пациентов НКИ в критическом состоянии [35]. У 26 пациентов в течение 72 ч было проведено по 3 процедуры СГСц длительностью 3 ч каждая. Контрольную группу составили 22 пациента, отказавшиеся от включения в исследование. Через 72 ч в группе СГСц, в отличие от контрольной, были отмечены достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ФНО- α и ИЛ-10, увеличение парциального давления кислорода в артериальной крови. Индекс оксигенации (PO_2/FiO_2) повысился с 74,0 до 222,2 (в контрольной группе с 83,0 до 122,9; $p = 0,0266$), тяжесть состояния по шкале APACHE-II уменьшилась с 16,0 до 13,5 балла (в контрольной группе увеличилась с 13 до 18 баллов; $p = 0,037$), по индексу тяжести пневмонии (PSI) – с 126,5 до 83 баллов (в контрольной группе увеличилась со 125 до 164 баллов; $p = 0,0001$). Летальность у больных, которым применяли СГСц, была в 3 раза ниже (15,4% против 47,6% в контрольной группе; $p < 0,025$).

В отделении реанимации для лечения пациентов с НКИ Национального медицинского исследовательского центра кардиологии экстракорпоральные методы применяли при отсутствии эффекта от антицитотиновой терапии или (реже) при наличии противопоказаний к ней. Основной процедурой являлась СГСц на колонках НА330 (от 1 до 4 процедур длительностью 3–4 ч). При признаках выраженной гиперкоагуляции и/или синдроме множественной органной дисфункции СГСц предшествовала селективная плазмофильтрация с использованием фракционатора плазмы Evaclio 2C20 с объемом фильтрации 2–3 ОЦП. При развитии ОПП СГСц комбинировали с продолжительной гемодиализацией. При развитии септического шока выполняли СГСЛПС на колонках Токсипак.

На момент подачи материала к публикации статьи пролечено 11 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением с поражением легких по данным КТ 3–4-й степени (5 – на ИВЛ), которым выполнены 24 экстракорпоральные процедуры. Сразу после лечения у всех отмечали положительный эффект, выразившийся в уменьшении дозы вазопрессорной поддержки, повышении сатурации кислорода в крови, парциального давления кислорода в артериальной крови, индекса оксигенации. В последующем умерло 4 пациента: пациент 89 лет с запредельным септическим шоком, 1 из 3 пациентов с ОПП (86 лет), 2 пациента (59 и 69 лет) в позднем периоде, уже после перевода из ОРИТ, от внезапной остановки сердца. Сложилось впечатление о необходимости максимально раннего начала ЭГК, до развития крайне тяжелого состояния.

Аналогичное впечатление сложилось в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете, в котором сделан акцент на изучении гемофильтрации с использованием диализаторов с мембраной, характеризующейся дополнительными сорбционными свойствами, oXiris. Показанием к началу экстракорпорального лечения

у пациентов с НКИ явилась прогрессирующая дыхательная недостаточность, требовавшая подключение неинвазивной искусственной вентиляции, с поражением легких по данным КТ более 50%, сочетающаяся с повышением концентрации СРБ более 100 мг/л и/или нарастанием уровня ИЛ-6 более 500 пг/мл и/либо Д-димера более 1 000 нг/мл.

На момент подачи материала в редакцию проведено 16 процедур гемофильтрации длительностью 12–24 ч. Доза ПЗПТ составляла в среднем 30 мл/кг в 1 ч. Отмечен положительный эффект в виде повышения индекса оксигенации в среднем на $26,0 \pm 8,2$, снижения уровня СРБ на 41 ± 22 мг/л, улучшения фибринолитического статуса по данным ROTEM тромбоэластограммы (снижение амплитуды сгустка через 10 и 20 мин).

Заключение

Использование экстракорпоральных методов при тяжелом и крайне тяжелом течении НКИ патогенетически обосновано. Можно выделить их раннее и позднее включение в комплекс терапии. **Раннее** применение имеет место у пациентов с прогностически неблагоприятным течением с целью предотвращения прогрессирования поражения легких и коррекции ведущих патологических синдромов (ГФС, антифосфолипидного синдрома, синдрома гиперкоагуляции, тромботической микроангиопатии). **Позднее** применение осуществляется с целью купирования жизнеугрожающих метаболических нарушений (гиперволемиа, гиперкалиемиа, декомпенсированный метаболический ацидоз), лечения осложнений и поддержания (замещения) функции несостоятельных органов.

Ранним можно считать применение ЭГК при самостоятельном дыхании при частоте ≥ 30 в мин и/или сатурации кислорода крови $\leq 93\%$, и/или индексе PO_2/FiO_2 от 150 до 300 мм рт. ст. Прогностическими признаками неблагоприятного течения служат прогрессирование поражения легких $\geq 10\%$ в сутки и/или повышение концентрации хотя бы одного из показателей, отражающих факторы патогенеза (СРБ, ИЛ-6 и др.) в сыворотке крови в 5 раз и более от верхней границы нормы или ежедневный прирост более чем на 1 норму. Методами выбора в этом случае могут быть ПО, СГСц, КПФ, СПФ.

При позднем применении основными показаниями являются жизнеугрожающие метаболические нарушения, ОПП (2-й стадии по критериям KDIGO – уровень креатинина сыворотки в 2,0–2,9 раза выше верхней границы нормы, диурез меньше 0,5 мл/кг в 1 ч в течение 12 ч и более) и септический шок. Методами выбора могут быть ПВВГФ или ПВВГДФ с использованием диализаторов с дополнительными сорбционными свойствами; плазмосорбция в сочетании с гемофильтрацией (CPFA), ГД на диализаторах со средней или высокой точками отсечения, а также комбинирование диализных методов с ПО

или СГСц. При септическом шоке необходимо рассмотреть вопрос о применении СГСЛПС. Выбор конкретного метода ЭГК зависит от особенностей пациента, оснащённости и других возможностей медицинской организации, в том числе в условиях массового поступления больных, а также опыта медицинского персонала.

Внедрение методов ЭГК, как элементов комплексного лечения пациентов с НКИ, может уменьшить число больных, нуждающихся в ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации, приведет к сокращению длительности ИВЛ, нахождения в ОРИТ, улучшению исходов лечения в целом, сокращению финансовых затрат.

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. Временные методические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020) // http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_030620.pdf.
2. Клинические рекомендации. НП «Национальное общество специалистов в области гемфереза и экстракорпоральной гемокоррекции» // http://www.hemapheres.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=107&Itemid=102&lang=ru
3. Медников Р. В. и др. Применение каскадной плазмофильтрации в комплексном лечении пациентов с моноинфекцией вирусным гепатитом С и коинфекцией вирусным гепатитом С и вирусом иммунодефицита человека // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 58–72.
4. Черешнев В. А., Черешнева М. В. Иммунологические механизмы локального воспаления // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 557–568.
5. Adeli S. H., Asghari A., Tabarraei R. et al. Using therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in COVID-19 patients: a case series // *Pol. Arch. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 135. – P. 455–458.
6. Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy // *Kidney Int. Rep.* – 2020. – Vol. 5. – P. 580–585.
7. Büttner S., Koch B., Dolnik O. et al. Extracorporeal virus elimination for the treatment of severe ebola virus disease – first experience with lectin affinity plasmapheresis // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 38. – P. 286–291.
8. Chen W., Lan Y., Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 469–473.
9. Chen X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – P. 449.
10. Danguilan R. A. Hemoperfusion: an innovative adsorption technology for multi-organ failure // <https://www.youtube.com/watch?v=9AjiFYVfuUA>.
11. Dastan F., Saffaei A., Mortazavi S. M. et al. Continues renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: a promising option for severe COVID-19 // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2020. – Vol. 21. – P. 340–341.
12. Dogan L., Kaya D., Sarikaya T. et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series // *Brain, Behavior and Immunity.* – 2020. – Vol. 87. – P. 155–158.
13. Fordjour P. A., Wang Y., Shi Y. et al. Possible mechanisms of C-reactive protein mediated acute myocardial infarction // *Eur. J. Pharmacology.* – 2015. – Vol. 760. – P. 72–80.
14. Fujiwara K., Kaneko S., Kakumu S. et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load // *Hepatology Research.* – 2007. – Vol. 37. – P. 701–710.
15. Hong K. S., Lee K. H., Chung J. H. et al. Clinical features and outcomes of 98 patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection in daegu, South Korea: a brief descriptive study // *Yonsei. Med. J.* – 2020. – Vol. 61, № 5. – P. 431–437.
16. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
17. Jacofsky D., Jacofsky E. M., Jacofsky M. Understanding antibody testing for COVID-19 // *J. Arthroplasty.* – 2020. – Vol. 35. – P. 74–81.
1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Version no. 7 as of 03.06.2020. http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_030620.pdf.
2. *Klinicheskie rekomendatsii*. [Guidelines]. National Society for Haemapheresis and Blood Purification. // http://www.hemapheres.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=107&Itemid=102&lang=ru
3. Mednikov R.V. et al. Double filtration plasmapheresis (DFPP) in combined therapy for hepatitis C virus mono-infection and HCV/HIV co-infection. *VICH-Infektsiya i Immunosupressiya*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 58–72. (In Russ.)
4. Chereshev V.A., Cheresheva M.V. Immunologic mechanisms of local inflammation. *Meditinskaya Immunologiya*, 2011, vol. 13, no. 6, pp. 557–568. (In Russ.)
5. Adeli S.H., Asghari A., Tabarraei R. et al. Using Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Therapy in COVID-19 Patients: A Case Series. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 2020, vol. 135, pp. 455–458.
6. Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int. Rep.*, 2020, vol. 5, pp. 580–585.
7. Büttner S., Koch B., Dolnik O. et al. Extracorporeal virus elimination for the treatment of severe ebola virus disease – first experience with lectin affinity plasmapheresis. *Blood Purif.*, 2014, vol. 38, pp. 286–291.
8. Chen W., Lan Y., Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 469–473.
9. Chen X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, pp. 449.
10. Danguilan R.A. Hemoperfusion: an innovative adsorption technology for multi-organ failure. <https://www.youtube.com/watch?v=9AjiFYVfuUA>.
11. Dastan F., Saffaei A., Mortazavi S.M. et al. Continues renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: a promising option for severe COVID-19. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2020, vol. 21, pp. 340–341.
12. Dogan L., Kaya D., Sarikaya T. et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain, Behavior and Immunity*, 2020, vol. 87, pp. 155–158.
13. Fordjour P.A., Wang Y., Shi Y. et al. Possible mechanisms of C-reactive protein mediated acute myocardial infarction. *Eur. J. Pharmacology*, 2015, vol. 760, pp. 72–80.
14. Fujiwara K., Kaneko S., Kakumu S. et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatology Research*, 2007, vol. 37, pp. 701–710.
15. Hong K.S., Lee K.H., Chung J.H. et al. Clinical Features and Outcomes of 98 Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Daegu, South Korea: A Brief Descriptive Study. *Yonsei. Med. J.*, 2020, vol. 61, no. 5, pp. 431–437.
16. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506.
17. Jacofsky D., Jacofsky E.M., Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. *J. Arthroplasty*, 2020, vol. 35, pp. 74–81.

18. Li L. Expert consensus. Application of artificial liver blood purification system in the treatment of severe and critical pneumonia caused by novel coronavirus / National Key Laboratory of Diagnosis and Treatment for Infectious Diseases, the National Center of Clinical Medical Research for Infectious Diseases // *Chin. J. Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 13. – P. E003.
19. Li T1., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 687–690.
20. Liang. T. Handbook of COVID-19 prevention and treatment / The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 2020. – 68 p.
21. Lin J.-H., Chen Y.-C., Lu C.-L. et al. Application of plasma exchange in association with higher Dose CVVH in cytokine storm complicating COVID-19 // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 20. – P. 1116–1118.
22. Luo S., Yang L., Wang C. et al. Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or Tocilizumab // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 227–231.
23. Ma J., Xia P., Zhou Y. et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19 // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 214, № 108408.
24. Mentha R., McAuley D., Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.
25. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., Balogun R. A., Klingel R., Meyer E., Pham H. P., Schneiderman J., Witt V., Wu Y., Zantek N. D., Dunbar N. M. 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. Clinical Apheresis.* – 2019. – Vol. 34. – P. 171–354.
26. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 1. – P. 1–5.
27. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – S.2213-2600(20)30229-0.
28. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846–848.
29. Shi H., Zhou C., He P. et al. Successful treatment of plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with 2019 novel coronavirus infection // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – № 105974. – 20 p.
30. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847.
31. To K. K., Tsang O. T., Leung W. S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 565–574.
32. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations // <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#covid19ventilators>.
33. Wichmann D., Sperhake J. P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* – 2020. M20–2003.
34. Yang X., Sun R., Zhao M. et al. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19. Recommendation and consensus // *Chronic Dis. Translat. Med.* – 2020. – Vol. 6. – P. 106–114.
35. Yu L. Haemoperfusion: A promising Extracorporeal Blood Purification therapy in improving the ICU outcomes of critically ill patients with COVID-19 // <https://www.youtube.com/watch?v=9AjiFYVfuUA>.
36. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 38.
37. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062.
38. Zhou Ju., Zhou Ji., Shen D. et al. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2020 – Vol. 15. – P. 71.
18. Li L. Expert consensus. Application of artificial liver blood purification system in the treatment of severe and critical pneumonia caused by novel coronavirus. National Key Laboratory of Diagnosis and Treatment for Infectious Diseases, the National Center of Clinical Medical Research for Infectious Diseases. *Chin. J. Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 13, pp. E003.
19. Li T1., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 687-690.
20. Liang. T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 2020. 68 p.
21. Lin J.-H., Chen Y.-C., Lu C.-L. et al. Application of Plasma Exchange in Association with Higher Dose CVVH in Cytokine Storm Complicating COVID-19. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2020, vol. 20, pp. 1116-1118.
22. Luo S., Yang L., Wang C. et al. Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or Tocilizumab. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, vol. 49, no. 2, pp. 227-231.
23. Ma J., Xia P., Zhou Y. et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin. Immunol.*, 2020, vol. 214, no. 108408.
24. Mentha R., McAuley D., Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1033-1034.
25. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., Balogun R.A., Klingel R., Meyer E., Pham H.P., Schneiderman J., Witt V., Wu Y., Zantek N.D., Dunbar N.M. 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. Clinical Apheresis*, 2019, vol. 34, pp. 171-354.
26. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 1, pp. 1-5.
27. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2020, S.2213-2600(20)30229-0.
28. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 5, pp. 846-848.
29. Shi H., Zhou C., He P. et al. Successful treatment of plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with 2019 novel coronavirus infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, no. 105974, 20 p.
30. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847.
31. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 565-574.
32. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#covid19ventilators>.
33. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2020, M20–2003.
34. Yang X., Sun R., Zhao M. et al. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19. Recommendation and consensus. *Chronic Dis. Translat. Med.*, 2020, vol. 6, pp. 106-114.
35. Yu L. Haemoperfusion: A promising Extracorporeal Blood Purification therapy in improving the ICU outcomes of critically ill patients with COVID-19. <https://www.youtube.com/watch?v=9AjiFYVfuUA>.
36. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 17, pp. 38.
37. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062.
38. Zhou Ju., Zhou Ji., Shen D. et al. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2020, vol. 15, pp. 71.

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

Соколов Дмитрий Васильевич

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии
научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6.
E-mail: sokolovdv82@gmail.com

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии» МЗ РФ,
121500, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А, строение 5.

Певзнер Дмитрий Вольфович

кандидат медицинских наук, заведующий блоком
интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии.
E-mail: pevsnr@mail.ru

Попов Алексей Валерьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: popov79@mail.ru

Донских Владимир Валентинович

E-mail: vladdon@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Aleksey A. Sokolov

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department named after L.V. Vanevsky.
41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015.
Phone: +7 (812) 303-50-00.
Email: dr.sokolov@list.ru

Dmitry V. Sokolov

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
Assistant of Anesthesiology and Intensive
Care Department of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
6, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022.
Email: sokolovdv82@gmail.com

National Medical Research Center of Cardiology,
15A, Build. 5, the 3rd Cherepkovskaya St.,
Moscow, 121500.

Dmitry V. Pevzner

Candidate of Medical Sciences, Head of Intensive Care Unit
of Emergency Cardiology Department.
Email: pevsnr@mail.ru

Aleksey V. Popov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: popov79@mail.ru

Vladimir V. Donskikh

Email: vladdon@mail.ru



Современные алгоритмы респираторной поддержки при ОРДС различного генеза (лекция)

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель: на основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований представить научно обоснованные алгоритмы респираторной поддержки при остром респираторном дистресс-синдроме различного генеза.

Результаты: представлены подходы к реализации эскалационного и деэскалационного способов оптимизации положительного давления в конце выдоха и продолжительности фазы вдоха, применения приема «открытия» легких, проведения искусственной вентиляции легких в позиции на животе, эндотрахеального введения Сурфактанта-БЛ, а также сочетанного использования этих методов, определены их преимущества, недостатки, показания и противопоказания к применению, возможные осложнения.

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 алгоритмы респираторной поддержки при ОРДС различного генеза (лекция) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 41-58. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-41-58

Contemporary procedure for respiratory support in acute respiratory distress syndrome of various genesis (lecture)

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 objective: based on the analysis of published data and results of own research, to present scientifically valid procedures for respiratory support in acute respiratory distress syndrome of various origins.

Results: the article specifies approaches to escalation and de-escalation methods of optimizing positive end-expiratory pressure and duration of the inspiratory phase, the use of "lung opening", mechanical ventilation in the prone position, endotracheal administration of Surfactant BL, as well as the combination of these methods, their advantages, disadvantages, indications and contraindications, and potential complications.

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 procedure for respiratory support in acute respiratory distress syndrome of various genesis (lecture). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 41-58. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-41-58

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

В настоящее время имеется большой выбор методов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с широкими возможностями управления параметрами респираторного паттерна. При этом четкие алгоритмы наиболее эффективного и безопасного применения тех или иных методов лечения гипоксии отсутствуют, в связи с чем в каждой клинической ситуации врач чаще эмпирически решает вопрос о выборе тех или иных терапевтических технологий. Опираясь на данные литературы и собственный опыт, решено познакомить читателя с используемыми нами алгоритмами эскалационного и деэскалационного способов оптимизации положительного давления в конце выдоха и продолжительности фазы вдоха, применения приема «открытия» легких, проведения ИВЛ в позиции на животе, эндотрахеального введения Сурфактанта-БЛ, а также сочетанного использования этих методов, определить их преимущества, недостатки,

показания и противопоказания к применению, возможные осложнения.

Выбор основных параметров респираторной поддержки

При паренхиматозной острой дыхательной недостаточности (ОДН) в условиях ИВЛ оксигенация крови в легких зависит от генерируемого среднего давления в альвеолах ($P_{\text{альв.ср.}}$) или его эквивалента – среднего давления в дыхательных путях ($P_{\text{тр.ср.}}$) [34, 37]. Современная респираторная техника предоставляет достаточно широкие возможности управления $P_{\text{тр.ср.}}$ и артериальной оксигенацией в условиях ИВЛ: регуляция величины дыхательного объема (ДО); регуляция частоты дыхания (ЧД); регуляция скорости пикового инспираторного потока; выбор профиля инспираторного потока; регуляция продолжительности фазы вдоха; регуляция уровня установочного положительного давления в конце выдоха (ПДКВ); управление уровнем ауто-ПДКВ

[13, 27, 34, 35, 37]. Следует подчеркнуть, что они имеют ограниченный диапазон терапевтического применения, вне пределов которого начинают резко проявляться их отрицательные респираторные и циркуляторные эффекты.

Выбор минутного объема вентиляции (МОВ). МОВ должен соответствовать метаболическому состоянию организма в конкретной ситуации. При выборе МОВ целесообразно поддерживать PaCO_2 в пределах 35–45 мм рт. ст., не допуская значительной гипо- или гиперкапнии.

Концепция «допустимой» гиперкапнии (возможно, с экстракорпоральным удалением углекислоты) не получила широкого распространения из-за неоднозначного влияния высокого PaCO_2 на органы и системы, невозможности ее использования в некоторых клинических ситуациях. Значительных колебаний уровня PaCO_2 (менее 35–30 и более 45–50 мм рт. ст.) особенно следует избегать у больных с черепно-мозговой травмой, внутричерепной гипертензией, кардиальной патологией, метаболическими нарушениями. При необходимости ограничения ДО и МОВ для снижения агрессивности ИВЛ возможна реализация допустимой гиперкапнии, однако в этой ситуации определяющим является не абсолютная величина PaCO_2 , а контроль декомпенсации респираторного ацидоза (рН не менее 7,2), который у разных пациентов может развиваться при разном (индивидуальном) уровне гиперкапнии [3, 35].

Выбор величины дыхательного объема. В соответствии с концепцией щадящей ИВЛ для предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких (баро-, волюмо-, ателекто-, био-, эрготравма) и отрицательных гемодинамических эффектов необходимо контролировать величину транспульмонального, пикового, среднего, давления плато в дыхательных путях, в том числе и путем ограничения ДО не более 6–8 мл/кг идеальной массы тела. При этом необходимо поддерживать адекватный МОВ путем соответствующей регуляции ЧД.

По мере восстановления функции легких, увеличения торакопульмональной податливости и снижения давлений в дыхательных путях можно несколько увеличить ДО, но не более 8–10–12 мл/кг идеальной массы тела – профилактика волюмотравмы. При вспомогательной ИВЛ также необходимо контролировать величину ДО, наряду с транспульмональным, пиковым и давлением плато, с целью профилактики волюмотравмы и других тяжелых респиратор-ассоциированных повреждений легких (SILI) [3, 35].

Выбор частоты дыхания. Регуляция $\text{P}_{\text{тр.сп.}}$ и МОВ за счет изменения ЧД малоэффективна, так как увеличение частоты аппаратных дыхательных циклов ведет к росту объема вентиляции мертвого пространства, пикового давления в дыхательных путях, в том числе и в результате роста ауто-ПДКВ, сопровождается повреждением сурфактанта и

структур легких за счет феномена «хлопанья» – открытия-закрытия альвеол во время дыхательного цикла (ателектотравма), что значительно увеличивает риск развития повреждения легких и противоречит концепции щадящей ИВЛ. Поэтому ЧД должна быть по возможности минимальной и оправданно необходимой для поддержания PaCO_2 на уровне 35–45 мм рт. ст. в условиях ограничений, налагаемых на величину ДО (см. выше) и в рамках концепции допустимой гиперкапнии (см. выше). В условиях вспомогательной респираторной поддержки (РП) анализ динамики ЧД, ЧД/ДО в комплексе с другими лабораторными и инструментальными показателями может быть использован при отлучении пациента от респиратора.

Выбор скорости пикового инспираторного потока. У взрослых пациентов оптимальный диапазон используемой скорости пикового инспираторного потока ограничен: при скорости надува менее 40 л/мин или более 80–90 л/мин ухудшаются распределение газа в легких и качество газообмена. При увеличении скорости пикового инспираторного потока растут пиковое давление в ДП и турбулентность потока, что увеличивает риск развития респираторно-циркуляторных осложнений и ухудшает распределение газа в легких. При снижении скорости инспираторного потока увеличивается продолжительность фракции вдоха с закономерным ростом ауто-ПДКВ. Все это может стать причинами ухудшения газообмена в легких. Поэтому при регуляции скорости пикового инспираторного потока целесообразно его максимальное ограничение при одновременном контроле уровня ауто-ПДКВ. При переходе на вспомогательные режимы РП для адаптации пациента к респиратору необходимо более часто оценивать оптимальную величину этого параметра ИВЛ наряду с величиной ускорения пикового инспираторного потока.

Выбор профиля инспираторного потока. При тяжелой паренхиматозной ОДН более предпочтительно использование нисходящего профиля инспираторного потока, при котором газ, попадающий в неоднородно поврежденные легкие, распределяется более равномерно по сравнению с альтернативными формами потока – постоянной или синусоидальной. Кроме того, при данной форме потока в дыхательных путях генерируются более низкие пиковые давления по сравнению с другими формами.

Выбор оптимального уровня ауто-ПДКВ. В условиях ИВЛ феномен ауто-ПДКВ (внутреннее ПДКВ, скрытое ПДКВ) возникает при увеличении продолжительности фракции вдоха вследствие несоответствия «постоянной времени» легких (СхR) и сокращенного времени аппаратного выдоха, когда в фазе выдоха легкие не успевают полностью опорожниться и следующий аппаратный вдох начинается при неоконченном предшествующем выдохе. Графическим проявлением этого феномена на мониторируемой кривой поток/время является

отсутствие достижения нулевой отметки кривой потока выдоха к концу фазы выдоха. Величина ауто-ПДКВ, а также объем «задержанного» газа могут быть измерены посредством специальных приемов, которыми располагают современные респираторы, суть которых заключается в регистрации подъема давления и объема смещаемого газа в системе респиратор – пациент при задержке вентиляции в конце выдоха путем заклинивания дыхательного контура [3, 14, 42].

Рост ауто-ПДКВ до определенного уровня является одним из важнейших механизмов улучшения газообмена при паренхиматозной ОДН в условиях ИВЛ, так как первоначально он генерируется в поврежденных участках легких с большей величиной СxR (по причине увеличенного R за счет выраженного сужения просвета терминальных бронхиол в поврежденных зонах легких). Чрезмерный рост ауто-ПДКВ сопровождается отрицательными респираторными и циркуляторными эффектами, аналогичными таковым при неоптимально высоким значениям установочного ПДКВ. Поэтому при первичных настройках ИВЛ необходимо выбирать такое отношение вдох/выдох, при котором отсутствует ауто-ПДКВ. По нашим данным, отрицательные эффекты ауто-ПДКВ чаще появляются, когда в структуре общего ПДКВ (сумма установочного и ауто-ПДКВ) начинает преобладать компонент ауто-ПДКВ более 50%, при отношении вдох/выдох – более 1,5/1. Поэтому при решении о необходимости инверсии отношения вдох/выдох необходимо контролировать рост ауто-ПДКВ и соотношение ауто-ПДКВ и ПДКВ_{общ.} (см. выше) [9].

Выбор фракции кислорода в дыхательной смеси. Продолжительное применение гипероксических смесей (с фракцией кислорода 60% и более) приводит к токсическому повреждению трахеобронхиального и альвеолярного эпителия, сурфактанта, мукоцилиарной системы трахеобронхиального дерева. В соответствии с концепцией щадящей ИВЛ, фракция кислорода в дыхательной смеси должна быть минимально достаточной для поддержания оксигенации артериальной крови, обеспечивающей адекватный бюджет кислорода (как правило, PaO₂ ≥ 70–80 мм рт. ст.; SaO₂ ≥ 93%).

FiO₂ ≥ 60% следует кратковременно использовать при сохраняющейся критической гипоксемии (PaO₂ < 60 мм рт. ст., SaO₂ < 93%, PvO₂ < 30 мм рт. ст., SvO₂ < 55%) несмотря на комплексное лечение паренхиматозной ОДН.

Алгоритм эскалационного способа оптимизации положительного давления в конце выдоха в условиях искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода. При тяжелой паренхиматозной ОДН в условиях ИВЛ одним из эффективных методов управления средним давлением в дыхательных путях и оксигенацией крови в легких является регуляция уровня установочного ПДКВ.

ПДКВ не является методом ИВЛ, но его применение при любом способе РП улучшает биомеханику и газообмен при паренхиматозной ОДН за счет вовлечения в газообмен коллабировавшихся и «нестабильных» альвеол, увеличения функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и эластичности легких.

Показания к применению метода. Представленный алгоритм оптимизации ПДКВ показан к применению при тяжелой паренхиматозной ОДН различной этиологии в условиях ИВЛ как со стабильной кардиогемодинамикой, так и корригируемой применением инотропных и/или вазопрессорных препаратов.

Противопоказания к применению метода. Данный алгоритм оптимизации ПДКВ должен быть использован с осторожностью в отношении риска развития респираторно-циркуляторных осложнений при асимметричном характере повреждения легких, выраженной гиповолемии и ОДН, обусловленной кардиальной патологией (синдромом малого сердечного выброса), требующих других принципов и методов регуляции РП.

Преимущества метода: улучшение газообмена и биомеханики легких; возможность снизить агрессивность параметров ИВЛ при оптимальном уровне ПДКВ; наиболее безопасный способ оптимизации ПДКВ.

Недостатки метода: агрессивность процедуры; вероятность развития респираторно-циркуляторных осложнений до достижения оптимального уровня ПДКВ; необходимость регулярной коррекции выбранного уровня оптимального ПДКВ.

Возможные осложнения: баротравма; кардиогемодинамический дистресс (снижение сердечного выброса и минутного объема кровообращения, транспорта кислорода) в основном на фоне гиповолемии; ухудшение газообмена при чрезмерно высоком ПДКВ; возможность бактериальной транслокации из легких при чрезмерно высоком ПДКВ.

Материально-техническое обеспечение метода. Для эффективного применения данного метода оптимизации ПДКВ необходимо располагать современными респираторами высокого или экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей гемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрии, анализатором газового состава артериальной и смешанной венозной крови.

Описание метода

1. После исключения и/или устранения внелегочных причин развития паренхиматозной ОДН коррекцию параметров ИВЛ целесообразно начинать с подбора оптимального уровня установочного ПДКВ.

2. При оптимизации ПДКВ эскалационным способом целесообразно ступенчато (по 1–2 см вод. ст.) увеличивать уровень установочного ПДКВ, руководствуясь концепцией оптимального ПДКВ, согласно которой при оптимальном ПДКВ оксигена-

ция артериальной крови максимальна и при этом не наблюдается снижения СИ, то есть транспорт кислорода к тканям максимальный.

3. Увеличивать уровень установочного ПДКВ следует последовательно, этапами по 1–3–5 мин, начиная с минимальных значений (4–5 см вод. ст.), и на каждом этапе контролировать показатели оксигенации артериальной и смешанной венозной крови, биомеханические характеристики легких, параметры кардиогемодинамики.

4. Оптимальным следует считать тот уровень ПДКВ, при котором отмечается максимальная оксигенация артериальной крови и отсутствуют отрицательные изменения показателей кардиогемодинамики (снижение ударного индекса сердца, сердечного индекса, увеличение частоты сердечных сокращений, аритмии).

5. При снижении оксигенации артериальной крови и/или появлении отрицательных изменений показателей кардиогемодинамики необходимо уменьшить уровень установочного ПДКВ на 1–2 см вод. ст. до исчезновения вышеперечисленных негативных эффектов.

6. При ограниченной возможности полноценного респираторного и кардиогемодинамического контроля рекомендуем ориентироваться на такие показатели, как PaO_2 , SaO_2 , PvO_2 , SvO_2 , $PaCO_2$, а также данные, определяющие состояние сердечно-сосудистой системы (артериальное давление, центральное венозное давление, частота сердечных сокращений – ЧСС). В этой ситуации критерием оптимального ПДКВ могут стать увеличение оксигенации артериальной крови и косвенные признаки улучшения вентиляционно-перфузионного соотношения в легких (снижение фракции внутрилегочного венозного примешивания, снижение $PaCO_2$) при отсутствии признаков дополнительного, по сравнению с исходным, напряжения со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления, увеличение ЦВД, рост ЧСС), а также отсутствие снижения PvO_2 и SvO_2 . Однако следует иметь в виду, что при контроле только этих параметров вероятность снижения сердечного выброса и транспорта кислорода гораздо выше, чем вероятность улучшения кислородного баланса.

7. Следует отметить, что начинать оптимизацию ПДКВ необходимо при таком отношении вдох/выдох, когда ауто-ПДКВ отсутствует или не превышает 1–2 см вод. ст., так как рост ауто-ПДКВ с определенного уровня может оказывать негативные эффекты на респираторно-циркуляторную систему.

При выборе способа оптимизации ПДКВ необходима оценка recruitableности легких. Эскалационный способ оптимизации ПДКВ более эффективен при существенно сниженной эластичности легких, особенно в условиях выраженной гипергидратации легких и фибропролиферации. В этой ситуации уровень оптимального ПДКВ ниже, чем при диффузном ателектазировании и recruitableных легких. При таком способе оптимизации ПДКВ реже раз-

виваются отрицательные респираторно-циркуляторные эффекты по сравнению с деэскалационным способом [10, 17, 19, 20, 21, 29].

В этой ситуации более эффективным и безопасным будет эскалационный способ оптимизации ПДКВ, ИВЛ в прон-позиции, экзогенные сурфактанты, дегидратация. При плохо recruitableных легких не рекомендовано выполнение приема мобилизации альвеол, высока вероятность развития респираторно-циркуляторных осложнений при любом способе РП.

Алгоритм деэскалационного способа оптимизации положительного давления в конце выдоха в условиях искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода. Деэскалационный способ оптимизации положительного давления в конце выдоха – прием «открытия» легких, мобилизация альвеол, рекрутинг, является эффективным, но агрессивным методом улучшения газообмена и биомеханики легких при тяжелой паренхиматозной ОДН. Следует отметить, что прием «открытия» легких может быть использован и как деэскалационный способ подбора оптимального ПДКВ в условиях ИВЛ у больных с тяжелой паренхиматозной ОДН.

Известно, что традиционный эскалационный способ оптимизации ПДКВ не обеспечивает вовлечения в газообмен максимального количества коллабированных альвеол, так как при этом увеличивается давление только экспираторной части аппаратного дыхательного цикла, в альвеолах генерируется недостаточное давление для максимального «открытия» коллабированных и гиповентилируемых зон легких. При этом перерастяжение интактных зон легких и отрицательные респираторно-циркуляторные эффекты часто развиваются раньше, чем достигается максимально возможная мобилизация альвеол поврежденных зон легких. Кроме того, при использовании этого протокола оптимизации ПДКВ врач, над которым психологически довлеет принцип «не навреди», часто не «поднимается» до оптимального уровня ПДКВ, особенно в отсутствие современной респираторной техники и адекватного мониторинга.

Прием «открытия» легких заключается в кратковременном создании в системе респиратор – пациент давления, превышающего давление «открытия» альвеол с последующей профилактикой повторного коллабирования (дерекрутмента) нестабильных зон легких. Выполнение приема «открытия» легких позволяет сократить объем ателектазированных и нестабильных альвеол, увеличить тем самым ФОЕ, эластичность легких, что обеспечивает улучшение газообмена и возможность поддержания его в последующем на адекватном уровне при менее агрессивных параметрах ИВЛ [5, 8, 25, 28, 32, 44].

Принципиальным моментом алгоритма выполнения приема «открытия» легких является не способ

РП, при котором он производится, а достижение такого транспульмонального давления, которое будет достаточным для «открытия» легких в каждом конкретном клиническом случае, что, как правило, у взрослых больных с ОРДС соответствует $P_{тр.ср.}$ 20–35 см вод. ст., а иногда и выше. Это достигается соответствующим увеличением не только ПДКВ, но и инспираторного давления при ИВЛ с управляемым давлением или дыхательного объема при ИВЛ с управляемым объемом. При использовании недостаточных давлений в дыхательных путях данный метод не будет эффективным, то есть коллабированные зоны легких не «раскроются». При этом ПДКВ является как инструментом увеличения давления в дыхательных путях, так и способом последующего предотвращения дерекрутмента [8, 17, 31].

Не менее важным аспектом эффективности приема мобилизации легких является профилактика последующего после дерекрутирования коллабирования альвеол, что требует не только подбора нового оптимального уровня ПДКВ после выполнения рекрутинга, но и изменения отношения вдох/выдох, позиционной терапии, введения сурфактанта и т. д.

Учитывая агрессивность этого метода и возможность развития респираторно-циркуляторных осложнений как во время его выполнения, так и после, необходимо использовать комплексный мониторинг и тщательно оценивать «рекрутабельность» легких (см. выше).

Показания для применения метода: метод выбора при ателектазировании различного генеза и на ранних стадиях паренхиматозной ОДН; критическая гипоксемия, тяжелые нарушения газообмена в легких; отсутствие достаточного эффекта от проведения оптимизации респираторного паттерна и/или применения нереспираторных методов лечения паренхиматозной ОДН; после эпизодов «респираторного дистресса» и/или инвазивных манипуляций (транспортировка пациента, после ФБС, трахеостомии, переинтубации и/или др.); как деэскалационный способ оптимизации ПДКВ; в комплексе интенсивной терапии тяжелой паренхиматозной ОДН и ОРДС.

Противопоказания: недренированные пневмо-/гидроторакс; буллезные изменения в легких; высокий риск развития и/или рецидива пневмоторакса; отсутствие современных респираторов; недостаточный мониторинг; выраженная гиповолемия; тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность с крайне нестабильной кардиогемодинамикой; отсутствие четких показаний для выполнения метода (при неуточненной причине гипоксемии и неоптимизированных параметрах РП).

Следует отметить, что гиповолемия и сердечно-сосудистая недостаточность, компенсированные адекватной инфузионной терапией и применением катехоламинов, а также дренированные пневмо- и гидроторакс являются относительными противопоказаниями к выполнению приема «открытия» легких.

Преимущества метода: улучшение газообмена и биомеханики легких; возможность снизить агрессивность РП после выполнения приема «открытия» легких.

Недостатки метода: агрессивность процедуры; высокие риски развития респираторно-циркуляторных осложнений; кратковременный эффект; отсутствие четких протоколов применения в каждой конкретной клинической ситуации; отсутствие четких протоколов предотвращения дерекрутмента в каждой конкретной клинической ситуации.

Возможные осложнения: баротравма; волюмотравма; кардиогемодинамический дистресс (снижение сердечного выброса, минутного объема кровообращения, транспорта кислорода (в основном на фоне гиповолемии, тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности); транзитное ухудшение показателей газообмена в легких; возможность бактериальной транслокации из легких.

Материально-техническое обеспечение метода: для эффективного применения приема «открытия» легких необходимо располагать респираторами экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей кардиогемодинамики (неинвазивного и/или инвазивного), пульсоксиметрией, анализатором газового состава артериальной и смешанной венозной крови.

Следует подчеркнуть, что прием «открытия» легких является агрессивным и опасным в отношении респираторно-циркуляторных осложнений способом оптимизации ПДКВ, поэтому он должен выполняться только в условиях комплексного респираторного и гемодинамического мониторинга и персоналом, имеющим опыт лечения больных данного контингента.

При выполнении приема «открытия» легких в условиях контролируемой ИВЛ с целью снижения риска развития баро- и волюмотравмы следует исключить спонтанную дыхательную активность пациента путем кратковременного применения седоанальгезии и при необходимости – миоплегии.

Проведение приема «открытия» легких следует проводить после исключения легочных и внелегочных причин развития гипоксемии, оптимизации параметров респираторного паттерна.

Следует отметить, что при тяжелой паренхиматозной ОДН прием «открытия» легких имеет относительно непродолжительный эффект улучшения биомеханики и газообмена. Поэтому в этих случаях (особенно при тяжелом ОРДС) целесообразно повторное выполнение приема «открытия» легких, по результатам наших исследований – от 4 до 8 раз в сутки и чаще.

Описание метода

В настоящее время используются различные протоколы выполнения приема «открытия» легких: кратковременное увеличение постоянного положительного давления в дыхательных путях до 30–35 см вод. ст. в течение 40 с; периодическое

повышение ДО; перемежающееся повышение ПДКВ; периодическое увеличение продолжительности фазы вдоха и повышение ДО; периодическое кратковременное (30–60 с) увеличение ДО и ПДКВ путем кратковременного инвертирования отношения вдох/выдох для создания достаточного ауто-ПДКВ и прочие способы кратковременного увеличения давления в дыхательных путях до уровня, превышающего давление «открытия» легких у конкретного пациента.

Следует подчеркнуть, что перед выполнением приема мобилизации альвеол, кроме оценки рекрутабельности легких, в каждой конкретной клинической ситуации необходимо индивидуально и дифференцированно выбирать метод и алгоритм проведения рекрутмента, тщательно взвешивая отношение риск/польза.

Целесообразно использовать этот метод в случаях развития тяжелой паренхиматозной ОДН (более эффективно при ОРДС_{непр.}) в условиях контролируемой ИВЛ, так как при менее тяжелых ситуациях существуют другие эффективные, но менее агрессивные способы улучшения газообмена. При этом принципиально комплексно оценить рекрутабельность легких.

1. После исключения легочных и внелегочных причин развития гипоксемии, оптимизации параметров ИВЛ в течение 30–60 с ДО увеличивают до 12–15–17 мл/кг массы тела, поддерживая при этом изначально подобранное оптимальное отношение вдох/выдох.

2. Одновременно с увеличением ДО в течение 30–60 с увеличивают установочное ПДКВ до величины, превышающей ранее подобранный оптимальный уровень ПДКВ на 15–20–25 см вод. ст. В этих условиях у взрослых больных при пиковом давлении в дыхательных путях 40–50–60 см вод. ст., среднем давлении в дыхательных путях 20–30–40 см вод. ст., ПДКВ 20–30 см вод. ст., как правило, отмечаются рост оксигенации артериальной крови, снижение фракции внутрилегочного венозного примешивания, иногда снижение напряжения углекислого газа в артериальной крови и рост торакопульмональной податливости. При отсутствии эффекта от применения таких агрессивных параметров ИВЛ следует тщательно оценить отношение риск/польза от использования приема «открытия» легких и рассмотреть другие методы коррекции гипоксемии.

3. При противоположных изменениях этих показателей и/или развитии нарушений кардиогемодинамики с выраженной тахикардией, аритмией, артериальной гипотензией проведение приема «открытия» легких прекращают.

4. Далее в течение 30–80 с (10–15–25 аппаратных дыхательных циклов) в условиях комплексного мониторинга выдерживают данные параметры ИВЛ (пока продолжался рост оксигенации). У некоторых больных высокие давления в дыхательных путях поддерживают в течение более продолжительного времени, так как в этот период у них продолжает-

ся эффективный рост оксигенации артериальной крови без отрицательных изменений кардиогемодинамики.

5. После чего снижают дыхательный объем до исходных значений (7–10 мл/кг массы тела), поддерживая при этом подобранное ранее оптимальное отношение вдох/выдох.

6. Затем по 1–2 см вод. ст. уменьшают уровень установочного ПДКВ до значений, при которых начнет снижаться оксигенация крови и/или торакопульмональная податливость. Эти значения ПДКВ и $P_{тр.ср.}$ расценивают как давления, при которых происходит коллапс альвеол.

7. У некоторых больных отмечают продолжение роста оксигенации крови и на этапе снижения давления в дыхательных путях. Последнее может быть обусловлено улучшением регионарных вентиляционно-перфузионных отношений за счет уменьшения перерастяжения вентилируемых альвеол на этом этапе проведения приема «открытия» легких.

8. Далее повторяют все вышеописанные этапы приема «открытия» легких, однако ПДКВ снижают до уровня, превышающего на 2–4–6 см вод. ст. значения, при которых происходило ухудшение показателей газообмена.

9. Данные значения ПДКВ и $P_{тр.ср.}$ у конкретного пациента расценивают как оптимальные в настоящий момент.

10. Для более точного подбора оптимального уровня ПДКВ прием «открытия» легких, как правило, необходимо выполнять 2–3, а иногда и более раз подряд. Так как давление открытия альвеол превышает давление, при котором они коллабируются, то при снижении ПДКВ ниже оптимального уровня происходит дерекрутмент – повторное коллабирование нестабильных и ранее открытых альвеол. Поэтому для вовлечения в газообмен этих альвеол требуется повторная экспозиция высокого давления в дыхательных путях, соответствующего давлению «открытия» легких у конкретного пациента.

11. Критериями для повторного применения приема «открытия» легких является снижение оксигенации артериальной крови и ухудшение биомеханики легких в результате дерекрутмента. При тяжелой паренхиматозной ОДН (ОРДС) часто необходимо повторное многократное (4–6–8 раз в сутки и чаще) использование этого метода [11, 12, 25, 28, 31].

Профилактика повторного коллабирования альвеол. Эффективность приема «открытия» легких в большой степени зависит от предупреждения последующего коллабирования рекрутированных альвеол, для предотвращения которого необходимо использование ряда способов профилактики дерекрутмента:

- определение точки «закрытия» альвеол – уровня ПДКВ и $P_{тр.ср.}$, при которых начинают ухудшаться показатели биомеханики и газообмена;
- последовательное повторение приема «открытия» легких для выбора оптимального уровня

ПДКВ, превышающего точку «закрытия» легких и предотвращающего дерекрутмент;

- обеспечение герметичности системы респиратор – пациент;
- контроль спонтанной дыхательной активности пациента во время выполнения этого метода в условиях контролируемой ИВЛ;
- регулярная коррекция параметров респираторного паттерна (изменение I/E, $P_{тр.сп.}$, использование аппаратных «вздохов» и др.) после выполнения приема «открытия» легких;
- комбинация приема «открытия» легких с некоторыми нереспираторными и фармакологическими методами лечения паренхиматозной ОДН (ИВЛ в пром-позиции, экзогенные сурфактанты, кинетическая терапия и т. д.);
- комплексные респираторный и кардиогемодинамический мониторинг, регулярная коррекция режимов и параметров РП.

Деэскалационный способ оптимизации ПДКВ очень эффективен при тяжелой ОДН, ОРДС_{непр.}, доминировании распространенного ателектазирования легких. Сочетанное применение приема «открытия» легких с ИВЛ в пром-позиции и/или экзогенными сурфактантами существенно увеличивает эффективность этого метода и предотвращает дерекрутмент. В условиях выраженной гипергидратации легких и/или фиброза на поздних стадиях паренхиматозной ОДН эффективность этого метода существенно снижается, при этом значительно увеличивается риск развития респираторно-циркуляторных осложнений [7, 16–18, 25, 28, 32].

Отсутствие существенного и стойкого улучшения биомеханики легких и газообмена после выполнения приема мобилизации альвеол (при условии рекрутабельности легких) может рассматриваться показанием для экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Алгоритм оптимизации отношения вдоха к выдоху в условиях искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода: при тяжелой паренхиматозной ОДН в условиях искусственной вентиляции легких одним из эффективных методов управления средним давлением в дыхательных путях и оксигенацией крови в легких является регуляция продолжительности фазы аппаратного вдоха.

Вентиляция с обратным отношением вдох/выдох (I/E от 1/1 до 4/1) позволяет увеличить среднее давление в дыхательных путях при ограничении значительного роста пикового инспираторного давления. Основными факторами, определяющими эффективность ИВЛ с обратным отношением вдох/выдох, являются: увеличение продолжительности фазы вдоха аппаратного цикла – большая возможность для вовлечения в газообмен поврежденных альвеол; рост ауто-ПДКВ (до определенного уровня) – улучшение вентиляции поврежденных

зон легких; контроль пикового давления – снижение риска развития баротравмы.

Согласно современным представлениям ауто-ПДКВ является одним из важнейших параметров ИВЛ, влияющих на газообмен в легких. При ИВЛ феномен ауто-ПДКВ возникает в результате увеличения продолжительности фазы вдоха из-за несоответствия «постоянной времени легких» (СхR) и сокращенного времени аппаратного выдоха. В результате в фазе аппаратного выдоха легкие не успевают полностью опорожниться, следующий механический вдох начинается при неоконченном предшествующем выдохе [3, 14, 23, 30, 42].

Ауто-ПДКВ: причина возникновения – несоответствие «постоянной времени легких» и продолжительности фазы аппаратного выдоха.

- При тяжелой паренхиматозной ОДН первоначально возникает в более поврежденных зонах легких из-за выраженного сужения терминальных ДП.
- Вовлекает в газообмен коллабированные и нестабильные альвеолы.
- Имеет меньшее отрицательное влияние на кардиогемодинамику по сравнению с установочным ПДКВ.
- Значительный рост ауто-ПДКВ нарушает вентиляционно-перфузионные отношения в легких подобно чрезмерному уровню установочного ПДКВ.
- Отношение уровня ауто-ПДКВ к общему ПДКВ может быть использовано как критерий оптимального отношения вдох/выдох [3].

Ауто-ПДКВ может быть обнаружен при графическом мониторинге кривой поток/время – кривая потока на выдохе «обрывается», не достигая нулевого уровня. Величина ауто-ПДКВ, а также объем «задержанного» газа могут быть измерены посредством специальных приемов, которыми располагают современные респираторы, суть которых заключается в регистрации подъема давления и определения объема «смещаемого от пациента» газа в системе респиратор – пациент при задержке вентиляции в конце выдоха путем заклинивания дыхательного контура.

При ИВЛ с управляемым давлением современная респираторная техника, как правило, предоставляет два алгоритма выбора отношения вдох/выдох: а) в относительных единицах – 1/1,5; 1/1,0; 2/1,0 и т. д. (более удобный способ); б) в абсолютных значениях продолжительности фаз вдоха и выдоха в секундах.

При ИВЛ с управляемым объемом отношение вдох/выдох можно регулировать посредством изменения: продолжительности инспираторной паузы (задержки на вдохе); скорости пикового инспираторного потока; регуляции ЧД и ДО (менее эффективно).

Показания к применению метода: представленный алгоритм оптимизации отношения вдоха к выдоху показан для коррекции гипоксемии при тяжелой паренхиматозной ОДН различной этиологии

в условиях контролируемой ИВЛ при отсутствии эффектов от других методов лечения.

Противопоказания к применению метода: бронхообструктивные заболевания; гиперкапния; в условиях вспомогательной РП; гипоксемия, обусловленная кардиальной патологией; отсутствие возможности контроля уровня ауто-ПДКВ.

Преимущества метода: улучшение газообмена и биомеханики легких; возможность снизить пиковое давление в дыхательных путях при оптимальном отношении вдоха к выдоху.

Недостатки метода: агрессивность процедуры; вероятность развития респираторно-циркуляторных осложнений при чрезмерном инвертировании отношения вдоха к выдоху и бесконтрольном росте ауто-ПДКВ; необходимость тщательного респираторного и гемодинамического мониторинга.

Возможные осложнения: снижение ДО при ИВЛ с управляемым давлением; развитие гиперкапнии; ухудшение оксигенации; волюмотравма; снижение УО, МОК, транспорта кислорода при чрезмерном инвертировании отношения вдоха/выдох.

Материально-техническое обеспечение метода: для эффективного применения данного метода оптимизации респираторного паттерна необходимо располагать современными респираторами высокого или экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей кардиогемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрией, анализатором газового состава артериальной и смешанной венозной крови.

Описание метода

1. Увеличивать продолжительность фазы вдоха целесообразно после оптимизации ПДКВ, так как в условиях оптимального ПДКВ эффект использования удлиненного вдоха значительно возрастает.

2. Увеличивать продолжительность фазы вдоха на 0,1–0,2 с, при этом $P_{тр.ср.}$ необходимо поддерживать на уровне, соответствующем оптимальному уровню ПДКВ, за счет соответствующего снижения уровня установочного ПДКВ.

3. Оптимальным является такое отношение вдоха к выдоху, при котором отмечаются максимальная оксигенация артериальной крови и максимальный транспорт кислорода к тканям.

4. При появлении отрицательных гемодинамических изменений (увеличение ЧСС, аритмия, снижение ударного индекса сердца, сердечного индекса) и/или снижении оксигенации артериальной крови продолжительность фазы вдоха следует уменьшить на 0,1–0,2 с до исчезновения этих негативных изменений.

5. При тяжелой паренхиматозной ОДН в условиях контролируемой ИВЛ не следует увеличивать отношение вдоха/выдох более 1,5/1, так как это может привести к снижению оксигенации крови в легких и/или СИ, что в конечном итоге приведет к снижению транспорта кислорода к тканям и ухудшению кислородного баланса.

6. При выборе безопасного диапазона увеличения продолжительности фазы вдоха и инвертирования отношения вдох/выдох целесообразно ориентироваться на структуру общего ПДКВ (сумма установочного и ауто-ПДКВ). Отрицательные респираторные и гемодинамические эффекты обратного отношения вдох/выдох, как правило, появляются, когда в структуре общего ПДКВ начинает преобладать компонент ауто-ПДКВ более 50%.

7. Для предупреждения бесконтрольного роста ауто-ПДКВ, обусловленного спонтанной дыхательной активностью пациента, при ИВЛ с обратным отношением вдох/выдох большие должны получать достаточную седацию, а при необходимости – кратковременно миорелаксанты.

8. После достижения стойкого улучшения показателей газообмена, биомеханики легких и состояния пациента уменьшать «агрессивность» РП следует в первую очередь с уменьшения продолжительности фазы вдоха и уменьшения фракции кислорода в дыхательной смеси. Только после этого целесообразно снижать уровень установочного ПДКВ.

9. При сокращении продолжительности фазы вдоха закономерно происходит снижение $P_{тр.ср.}$, в результате чего может пострадать оксигенация артериальной крови. В подобной ситуации значительное снижение оксигенации крови в легких указывает на преждевременность такого шага. В этой ситуации возможно уменьшение продолжительности фазы вдоха при одновременном увеличении уровня установочного ПДКВ для поддержания соответствующего уровня общего ПДКВ и $P_{тр.ср.}$.

ИВЛ с обратным отношением вдох/выдох эффективна при тяжелой паренхиматозной ОДН различного генеза. Однако, учитывая сложности применения этого метода, риска развития респираторно-циркуляторных осложнений, необходимость комплексного респираторного и гемодинамического мониторинга целесообразно его непродолжительное использование только после уточнения причин развития ОДН, оптимизации параметров респираторного паттерна, при отсутствии эффекта от других, менее агрессивных респираторных методов коррекции гипоксемии.

Алгоритм последовательности выполнения оптимизации положительного давления в конце выдоха и отношения вдоха к выдоху в условиях искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода: при тяжелой паренхиматозной ОДН улучшить оксигенацию крови в легких позволяет как оптимизация ПДКВ эскалационным и/или дезэскалационным способом, так и увеличение продолжительности фазы вдоха до определенного предела. Это обусловлено вовлечением в газообмен поврежденных зон легких при достижении достаточного транспульмонального давления как за счет установочного, так и ауто-ПДКВ, а также улучшения распределения газа легочным компартаментам.

Предложенный алгоритм оптимизации ПДКВ и отношения вдоха к выдоху позволит практическому врачу более эффективно и с большей безопасностью проводить коррекцию параметров ИВЛ при тяжелой паренхиматозной ОДН.

Показания к применению метода: представленный алгоритм последовательности оптимизации ПДКВ и отношения вдоха к выдоху показан для коррекции гипоксемии при тяжелой паренхиматозной ОДН различной этиологии в условиях контролируемой ИВЛ.

Противопоказания к применению метода: бронхообструктивные заболевания; гиперкапния; асимметричный характер повреждения легких; в условиях вспомогательной РП; при гипоксемии, обусловленной кардиальной патологией; при отсутствии возможности контроля ауто-ПДКВ.

Преимущества метода: улучшение газообмена и биомеханики легких; снижение агрессивности параметров ИВЛ.

Недостатки метода: агрессивность процедуры; вероятность развития респираторно-циркуляторных осложнений; необходимость комплексного респираторного и гемодинамического мониторинга и регулярной коррекции подобранного уровня оптимального ПДКВ и отношения вдоха к выдоху.

Осложнения метода: снижение ДО в условиях ИВЛ с управляемым объемом; гиперкапния; ухудшение оксигенации; баротравма; снижение УО, МОК, транспорта кислорода.

Материально-техническое обеспечение метода: для эффективного применения данного алгоритма оптимизации ПДКВ и отношения вдоха к выдоху необходимо располагать современными респираторами высокого и экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей гемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрией, анализатором газового состава артериальной и смешанной венозной крови.

Описание метода

1. Начинать оптимизацию параметров ИВЛ целесообразно с подбора оптимального уровня ПДКВ, а не с удлинения фазы вдоха, так как зависимость оксигенации крови в легких от продолжительности фазы вдоха более тесная в условиях оптимального ПДКВ, чем в условиях неоптимального ПДКВ.

2. Увеличивать продолжительность фазы вдоха при неоптимальном ПДКВ не следует, так как вероятность ухудшения кардиогемодинамики и снижения транспорта кислорода при этом выше, чем вероятность оптимизации баланса кислорода.

3. При сохраняющейся после оптимизации ПДКВ гипоксемии для улучшения газообмена целесообразно попытаться инвертировать отношение вдох/выдох.

4. Отрицательные респираторные и циркуляторные эффекты при увеличении продолжительности фазы вдоха чаще возникают при отношении

вдох/выдох более 1,5/1, когда в структуре общего ПДКВ начинает преобладать компонент ауто-ПДКВ более 50%. Поэтому нецелесообразно увеличивать продолжительность фазы вдоха, инвертируя отношение вдох/выдох более чем 1,5/1, так как в этих условиях вероятность ухудшения показателей кардиогемодинамики и газообмена превышает вероятность улучшения оксигенации [3, 31, 32].

Представленный алгоритм последовательности выполнения оптимизации ПДКВ и I/E в условиях ИВЛ одинаково эффективен при тяжелой паренхиматозной ОДН различного генеза.

Алгоритм проведения искусственной вентиляции легких в положении на животе при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода: при тяжелой паренхиматозной ОДН после изменения позиции тела пациента из положения на спине в положение на живот в условиях ИВЛ происходит перераспределение ателектазов от «дорзального» к «вентральному» отделу легких и рост транспульмонального давления, достаточный для раскрытия альвеол, а также более выгодное в отношении улучшения газообмена перераспределение внесосудистой жидкости в легких. Кроме того, нивелируется давление органов средостения на заднебазальные отделы легких. Эти механизмы лежат в основе улучшения газообмена и биомеханики легких при ИВЛ в прон-позиции у больных с паренхиматозной ОДН [9, 26, 33].

Показания к применению метода: ИВЛ в прон-позиции показана при сохраняющейся гипоксемии, рефрактерной к другим респираторным, нереспираторным и фармакологическим методам лечения тяжелой паренхиматозной ОДН различного генеза.

Противопоказания к применению метода: множественные переломы ребер и/или ключиц (угроза развития или рецидива пневмогемоторакса); множественная костная травма (нефиксированные переломы конечностей, костей таза, позвоночника); крайне нестабильная кардиогемодинамика, необходимость применения высоких доз инотропных и вазопрессорных препаратов; компартмент-синдром; ожирение III–IV степени; после перенесенных торакальных, абдоминальных и прочих хирургических вмешательств; выраженная гиповолемия; конституциональные особенности, врожденные аномалии скелета или тела.

Преимущества метода: высокая клиническая эффективность; относительная простота применения; доступность метода; отсутствие материальных затрат на дополнительное оборудование.

Недостатки метода: кратковременный эффект улучшения газообмена в легких; сложность процесса изменения позиции тела пациента со спины на живот и наоборот; сложности санации трахеобронхиального дерева в положении пациента на животе; необходимость дополнительного контроля состояния пациента; риски повреждения легких; риски развития респираторно-циркуляторных осложнений.

Осложнения метода: риск дислокации интубационной трубки; риск дислокации катетеров и дренажей; риск обтурации интубационной трубки мокротой; возможные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (гипотензия, нарушения ритма сердца, тахикардия); трофические нарушения кожных покровов в области лица, лба, передней поверхности тела, бедер; транзитное ухудшение газообмена в легких.

Следует отметить, что тщательное соблюдение алгоритма проведения ИВЛ в прон-позиции с учетом перечисленных показаний и противопоказаний к его применению минимизирует риски развития потенциальных осложнений этого метода.

Материально-техническое обеспечение метода: проведение ИВЛ в прон-позиции не требует специального дополнительного оборудования и возможно в условиях оснащения обычного отделения реаниматологии. Для эффективного применения данного метода необходимо располагать современными респираторами высшего и экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей гемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрией, анализатором газового состава артериальной и смешанной венозной крови.

Описание метода

1. После оптимизации параметров респираторного паттерна при сохраняющейся гипоксемии пациента следует повернуть на живот.

2. Сразу после изменения положения тела пациента из позиции на спине в прон-позицию возможны кратковременное снижение оксигенации, нарушения ритма сердца, тахикардия, гипотензия. При нарастании этих явлений и отсутствии эффекта от инфузионной терапии, увеличения доз симпатомиметиков пациента следует вернуть в исходное положение на спине.

3. По нашим данным, уровень оптимального ПДКВ в позиции пациента на животе отличается от оптимального уровня в положении на спине, как правило, значительно выше. Поэтому после поворота пациента на живот целесообразно выполнить оптимизацию ПДКВ эскалационным или деэскалационным способом по вышеописанным алгоритмам.

4. Продолжительность ИВЛ в прон-позиции устанавливается индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации. Целесообразно проводить ИВЛ в прон-позиции в условиях комплексного мониторинга до появления признаков ухудшения показателей газообмена и/или кардиогемодинамики, после чего пациента возвращают в исходное положение на спине.

5. После возвращения пациента из прон-позиции в положение на спине целесообразно выполнить оптимизацию ПДКВ эскалационным или деэскалационным способом по вышеописанным алгоритмам.

6. Следующее изменение положения тела пациента из позиции на спине в прон-позицию выполняют при ухудшении показателей газообмена в легких или через 4–6–8 ч ИВЛ в положении на спине.

ИВЛ в прон-позиции является достаточно простым и эффективным методом коррекции гипоксемии при тяжелой паренхиматозной ОДН различного генеза. После уточнения причин развития паренхиматозной ОДН при отсутствии эффекта от других методов коррекции гипоксемии ИВЛ в прон-позиции может быть использована как метод выбора улучшения газообмена [21, 24, 29, 41].

Следует отметить, что имеется различная клиническая эффективность ИВЛ в прон-позиции в зависимости от причин развития паренхиматозной ОДН и ведущих механизмов патогенеза, что следует учитывать при использовании этого метода.

Отсутствие существенного и стойкого улучшения биомеханики легких и газообмена при ИВЛ в прон-позиции может рассматриваться как показание для экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Алгоритм сочетанного применения искусственной вентиляции легких в положении на животе и приема «открытия» легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода: при выполнении приема «открытия» легких в системе респиратор – пациент генерируется давление, достаточное для вовлечения в газообмен «зависимых» зон легких. После изменения тела пациента с ОРДС из положения на спине в положение на живот в условиях ИВЛ происходят перераспределение ателектазов от «дорзального» к «вентральному» отделу легких и рост транспульмонального давления, достаточного для раскрытия альвеол, а также более выгодное в отношении улучшения газообмена перераспределение внесосудистой жидкости в легких. При тяжелой паренхиматозной ОДН в условиях неоднородного повреждения легких при увеличении транспульмонального давления не всегда удается вовлечь в газообмен максимальное количество коллабированных и нестабильных альвеол. Параллельно происходит перерастяжение интактных зон легких. Сочетанное применение ИВЛ в прон-позиции и приема «открытия» легких позволяет повысить эффективность этих методов при тяжелой паренхиматозной ОДН [2, 3, 29].

Показания к применению метода: основным показанием к сочетанному применению ИВЛ в прон-позиции и приема «открытия» легких является тяжелая гипоксемия, рефрактерная к другим респираторным, нереспираторным и фармакологическим методам лечения, а также увеличение клинической эффективности изолированного применения этих методов.

Противопоказания к применению метода: все имеющиеся противопоказания для выполнения приема «открытия» легких и ИВЛ в позиции на животе.

Преимущества метода: эффективная коррекция тяжелых нарушений газообмена и повышение клинической эффективности изолированного применения этих методов.

Недостатки метода: все недостатки применения приема «открытия» легких и ИВЛ в позиции на животе.

Осложнения метода: все возможные осложнения приема «открытия» легких и ИВЛ в позиции на животе.

Материально-техническое обеспечение метода: сочетанное применение ИВЛ в позиции на животе и приема «открытия» легких не требует специального дополнительного оборудования и возможно в условиях оснащения обычного отделения реаниматологии. Для эффективного использования данного метода необходимо располагать современными респираторами высшего и экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей гемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрией, анализатором газового состава артериальной и смешанной венозной крови.

Описание метода

1. После оптимизации параметров респираторного паттерна при сохраняющейся гипоксемии пациента следует повернуть на живот.

2. Сразу после изменения тела пациента из позиции на спине в прон-позицию возможны кратковременное снижение оксигенации, нарушения ритма сердца, тахикардия, гипотензия. При нарастании этих явлений и отсутствии эффекта от инфузионной терапии, увеличения доз симпатомиметиков пациента следует вернуть в исходное положение на спине.

3. При отсутствии и/или успешной коррекции развившихся респираторно-циркуляторных нарушений целесообразно выполнить прием «открытия» легких по вышеописанной методике в позиции пациента на животе. По нашим данным, при сочетанном применении ИВЛ в прон-позиции и приема «открытия» легких увеличиваются клиническая эффективность этих методов и продолжительность улучшения показателей газообмена и биомеханики легких.

4. По нашим данным, уровень оптимального ПДКВ в позиции пациента на животе отличается от оптимального уровня в положении на спине, как правило, значительно выше, особенно после эффективного выполнения приема «открытия» легких. Поэтому при сочетанном применении этих методов после поворота пациента на живот с целью более точного подбора оптимального уровня ПДКВ целесообразно повторить прием «открытия» легких 2–3 раза по вышеописанному алгоритму.

5. Продолжительность ИВЛ в прон-позиции устанавливается индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации. При этом возможно неоднократное выполнение приема «открытия» легких, как и в позиции пациента на спине.

6. Целесообразно проводить ИВЛ в прон-позиции в условиях комплексного мониторинга до появления признаков ухудшения показателей газообмена и/или кардиогемодинамики, после чего пациента возвращают в исходное положение на спине.

7. Сразу после возвращения пациента из прон-позиции в положение на спине целесообразно выполнение приема «открытия» легких. По нашим данным, это улучшает показатели газообмена и биомеханики легких.

8. Следующее изменение положения тела пациента из позиции на спине в прон-позицию выполняют при ухудшении показателей газообмена в легких или при отсутствии отрицательных изменений в среднем через 4–6–8 ч ИВЛ в положении на спине.

Клиническая эффективность сочетанного применения ИВЛ в прон-позиции и приема «открытия» легких значительно выше по сравнению с отдельным использованием этих методов. Поэтому этот алгоритм может быть использован для коррекции критической гипоксемии при отсутствии эффекта от других способов лечения тяжелой паренхиматозной ОДН.

Результаты наших исследований выявили различную клиническую эффективность сочетанного применения ИВЛ в прон-позиции и приема «открытия» легких в зависимости от причин развития паренхиматозной ОДН и ведущих механизмов патогенеза, что следует учитывать при использовании данного алгоритма.

Алгоритм эндобронхиального введения Сурфактанта-БЛ в условиях искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода: одним из эффективных фармакологических методов улучшения газообмена и биомеханики легких при тяжелой паренхиматозной ОДН является применение экзогенных сурфактантов. Терапевтическая эффективность экзогенных сурфактантов обусловлена не только их способностью снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз воздух/жидкость на поверхности альвеол, улучшая биомеханику легких, но и целым рядом уникальных цитопротективных эффектов этих препаратов: стимуляция мукоцилиарного клиренса; активация фагоцитоза альвеолярными макрофагами и их дифференциация; подавление синтеза цитокинов лейкоцитами и эозинофилами; модуляция врожденного локального иммунитета легких; участие в протекции легких от физических (ожог, ионизирующее излучение) и химических (аспирация желудочного содержимого, блеомицин, продукты горения, полюэнтны) повреждений; содействие расправлению ателектазированных зон легких и санации мелких бронхов; поддержание стабильности просвета мелких бронхов и бронхиол; участие в поддержании «внутрипросветного» легочного гомеостаза; субстрат для синтеза собственного сурфактанта [15, 22, 40, 45].

Показания для применения метода: так как экзогенные сурфактанты имеют многофакторный механизм протекции легких, то в настоящее время они применяются при различных острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы. Показанием для своевременного применения экзогенного сурфактанта при тяжелой паренхиматозной ОДН является гипоксемия, рефрактерная к другим методам лечения [1, 6, 10, 36, 38, 39, 43, 45].

Противопоказания для применения метода: критическая гипоксемия при крайне нестабильном состоянии пациента, когда разгерметизация системы респиратор – пациент и «агрессивность» эндоскопического способа введения препарата могут значительно ухудшить ситуацию (отношение риск/польза должно оцениваться врачом в каждой конкретной клинической ситуации); неуточненная причина гипоксемии и неоптимизированные параметры РП; отсутствие эндоскопического оборудования и опыта лечения больных данного контингента.

Преимущества метода: эффективное улучшение газообмена и биомеханики легких; улучшение функционального состояния легких; снижение частоты развития респиратор-ассоциированной пневмонии; возможность снижения агрессивности РП при его использовании.

Недостатки метода: агрессивность метода; необходимость использования дополнительного эндоскопического оборудования; преимущественное попадание препарата в менее поврежденные – вентилируемые зоны легких, что ограничивает клиническую эффективность и может быть причиной развития баро- и волюмотравмы; сложность выполнения метода и высокая стоимость препарата.

Осложнения метода: транзиторное ухудшение газообмена в легких; баро- и волюмотравма; кардиогемодинамический дистресс (снижение ударного объема, минутного объема кровообращения, транспорта кислорода, в основном на этапе введения); осложнения, связанные с выполнением фиброоптической бронхоскопии.

Материально-техническое обеспечение метода: в практике мы используем отечественный препарат Сурфактант-БЛ. Для эффективного эндобронхиального введения Сурфактанта-БЛ необходимо располагать современными респираторами высшего и экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей кардиогемодинамики (неинвазивного или инвазивного), анализатора газового состава артериальной и смешанной венозной крови, оборудованием для выполнения фиброоптической бронхоскопии.

Перед началом эндобронхиального введения Сурфактанта-БЛ необходимо уточнить природу ОДН, оптимизировать параметры респираторного паттерна, исключить легочные и внелегочные причины развития гипоксемии. При выполнении этого достаточно «агрессивного» инвазивного метода в условиях контролируемой ИВЛ с целью сниже-

ния риска развития баро- и волюмотравмы следует исключить спонтанную дыхательную активность пациента путем применения седоанальгезии и при необходимости – кратковременной миоплегии.

Описание метода

1. Принципиальным моментом является своевременное начало терапии Сурфактантом-БЛ – не позднее 24–36 ч от начала манифестации паренхиматозной ОДН и снижения PaO_2/FiO_2 менее 200. Более позднее начало применения Сурфактанта-БЛ имеет меньший эффект в отношении улучшения газообмена в легких.

2. Перед эндобронхиальным введением Сурфактанта-БЛ выполняется тщательная санация трахеобронхиального дерева посредством фиброоптического бронхоскопа.

3. Сурфактант-БЛ вводят эндобронхиально с помощью фиброоптического бронхоскопа. Через специальный канал бронхоскопа в левый и правый главные бронхи вводится одинаковое количество приготовленной эмульсии (всего 25–35 мл) равномерно, начиная с дистальных отделов трахеобронхиального дерева. Наиболее эффективным, если позволяет состояние пациента, является посегментное введение препарата.

4. Суточная доза Сурфактанта-БЛ составляет 12 мг/кг массы тела (по 6 мг/кг каждые 12 ч).

5. Эмульсия Сурфактанта-БЛ готовится строго в соответствии с инструкцией для медицинского применения.

6. Введение Сурфактанта-БЛ сопровождается изменением, как правило, улучшением, биомеханических свойств легких, поэтому после его применения целесообразно выполнить оптимизацию ПДКВ эскалационным или деэскалационным способом.

7. Терапия Сурфактантом-БЛ продолжается до стойкого улучшения показателей газообмена.

Высокая стоимость препарата и необходимость использования дополнительного медицинского оборудования, наряду с высокой клинической эффективностью Сурфактанта-БЛ, диктуют необходимость его использования как метода выбора при критической гипоксемии при отсутствии эффективности других методов лечения.

Результаты наших исследований выявили меньшую клиническую эффективность Сурфактанта-БЛ в условиях распространенного ателектазирования при ОРДС, вызванном прямыми повреждающими факторами, по сравнению с доминированием гипергидратации легких, при ОРДС, вызванном непрямыми повреждающими факторами.

Алгоритм сочетанного применения Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких в условиях искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода: эффективность эндобронхиального введения экзогенных сурфактантов ограничивается вследствие преимущественного попадания препарата при таком способе введения в интактные зоны легких и минимального – в поврежденные.

Эффективность приема «открытия» легких ограничивается агрессивностью этого метода и достаточно кратковременным улучшением показателей газообмена вследствие последующего дерекрутмента [6, 8, 11, 15, 25, 36]. Показано, что сочетанное применение этих методов увеличивает их эффективность как за счет более равномерного распространения сурфактанта в поврежденных зонах легких, так и профилактики дерекрутмента [7].

Показания к применению метода: тяжелые нарушения газообмена в легких, отсутствие достаточного эффекта от проведения оптимизации параметров респираторного паттерна, а также увеличение клинической эффективности раздельного применения приема «открытия» легких и Сурфактанта-БЛ.

Противопоказания для применения метода: все противопоказания для выполнения приема «открытия» легких и эндобронхиального введения Сурфактанта-БЛ (см. выше).

Преимущества метода: существенное повышение клинических эффектов раздельного применения этих методов.

Недостатки метода: все недостатки, характерные для выполнения приема «открытия» легких и эндобронхиального введения Сурфактанта-БЛ.

Осложнения метода: все возможные осложнения, связанные с выполнением приема «открытия» легких и эндобронхиальным введением Сурфактанта-БЛ.

Материально-техническое обеспечение метода: для сочетанного применения Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких необходимо располагать современными респираторами высшего и экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей кардиогемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрией, анализатором газового состава артериальной и смешанной венозной крови, оборудованием для выполнения фиброоптической бронхоскопии.

Описание метода

1. Перед началом сочетанного применения Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких необходимо уточнить природу ОДН, оптимизировать параметры респираторного паттерна, исключить легочные и внелегочные причины развития гипоксемии. С учетом последующего выполнения приема «открытия» легких перед введением Сурфактанта-БЛ оптимизацию ПДКВ осуществляют традиционным эскалационным способом.

2. При выполнении этих «агрессивных» методов в условиях контролируемой ИВЛ с целью снижения риска развития баро- и волюмотравмы следует исключить спонтанную дыхательную активность пациента применением седоанальгезии и при необходимости – кратковременной миоплегии.

3. Принципиальным моментом является своевременное начало терапии Сурфактантом-БЛ – не позднее 24–36 ч от начала манифестации паренхиматозной ОДН и снижения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 200.

Более позднее начало изолированного применения Сурфактанта-БЛ или в сочетании с приемом «открытия» легких имеет меньший эффект в отношении улучшения газообмена в легких.

4. Перед эндобронхиальным введением Сурфактанта-БЛ выполняется тщательная санация трахеобронхиального дерева посредством фиброоптического бронхоскопа.

5. Сурфактант-БЛ вводят эндобронхиально с помощью фиброоптического бронхоскопа. Через специальный канал бронхоскопа в левый и правый главные бронхи вводится одинаковое количество приготовленной эмульсии (всего 25–35 мл) равномерно, начиная с дистальных отделов трахеобронхиального дерева. Наиболее эффективным, если позволяет состояние пациента, является посегментное введение препарата.

6. Сразу после завершения эндобронхиального введения Сурфактанта-БЛ следует выполнить прием «открытия» легких по вышеописанной методике. По нашим данным, при сочетанном применении Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких увеличиваются клиническая эффективность этих методов и продолжительность улучшения газообмена и биомеханики легких, отсутствует транзиторная гипоксемия, часто наблюдаемая после эндобронхиального введения Сурфактанта-БЛ.

7. После введения Сурфактанта-БЛ и выполнения приема «открытия» легких существенно меняются (улучшаются) биомеханические свойства легких, поэтому после проведения этого алгоритма необходимо оптимизировать ПДКВ деэскалационным способом по вышеописанной методике.

8. Суточная доза Сурфактанта-БЛ составляет 12 мг/кг массы тела (по 6 мг/кг каждые 12 ч).

9. Эмульсия Сурфактанта-БЛ готовится строго в соответствии с инструкцией для медицинского применения.

10. В зависимости от эффективности сочетанного применения Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких возможно более частое (4–6–8 раз в сутки) выполнение последнего.

11. Сочетанное применение Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких продолжается до стабильной коррекции критической гипоксемии.

Агрессивность и сложность сочетанного применения Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких, высокая стоимость препарата и необходимость использования дополнительного медицинского оборудования, наряду с высокой клинической эффективностью, диктуют необходимость использования этого алгоритма как метода выбора при критической гипоксемии и отсутствии эффективности других методов лечения или при недостаточной эффективности раздельного применения этих методов.

Результаты наших исследований выявили значимое увеличение клинической эффективности сочетанного применения Сурфактанта-БЛ и приема «открытия» легких по сравнению с их раздельным использованием. По нашим данным, эффективность

этого алгоритма существенно выше при распространенном ателектазировании – ОРДС, вызванном прямыми повреждающими факторами, по сравнению с доминированием гипергидратации легких [7].

Алгоритм проведения искусственной вентиляции легких в положении на здоровом боку при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности, вызванной односторонним острым повреждением легких

Формула метода: в ОРИТ различного профиля поступает много больных, пострадавших и раненых с тяжелой паренхиматозной ОДН, развившейся вследствие одностороннего поражения легких: тупая травма груди, ушиб легких, огнестрельные и колото-резаные ранения легких, острая бактериальная пневмония, аспирационный пневмонит и т. д. При этом степень выраженности функциональных расстройств и нарушений биомеханики легких всегда больше с первично поврежденной стороны, где податливость, объем функционирующей паренхимы и ФОЕ значительно ниже, чем с противоположной, первично интактной стороны. При асимметричном повреждении легких при ИВЛ большая часть ДО попадает в менее поврежденное легкое, биоимпеданс которого ниже, где генерируется и более высокое давление и существенно увеличивается риск развития баро- и волюмотравмы. В этих условиях рост давления в ДП при увеличении ПДКВ ведет к еще большей гиперинфляции неповрежденного легкого и гиповентиляции поврежденного, смещению кровотока из неповрежденного легкого в сторону поврежденного, и еще большему нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в легких [3, 13]. Нами показано, что в этой ситуации альтернативой раздельной интубации легких и селективной ИВЛ, что технически сложно и чревато различными осложнениями, является ИВЛ в положении пациента на здоровом боку. Действительно, после поворота пациента с молатеральным повреждением легких на здоровый бок выраженные различия биомеханических характеристик нижележащего (первично интактного) легкого (биоимпеданс которого выше) и вышележащего (первично поврежденного) легкого (биоимпеданс которого ниже) искусственно уменьшаются. При этом происходит более выгодное перераспределение вентиляционно-перфузионных отношений: перфузия интактно- (нижерасположенного) легкого увеличивается, а поврежденного (вышерасположенного) снижается. Это сопровождается улучшением биомеханики и газообмена в легких в целом [13].

Показания для применения метода: ИВЛ на здоровом боку показана при тяжелой паренхиматозной ОДН, вызванной асимметричным (односторонним) повреждением легких различной этиологии при сохраняющейся гипоксемии.

Противопоказания для применения метода: ИВЛ на здоровом боку противопоказана при крайне нестабильной гемодинамике, недренированной свободной жидкости и/или газе в плевральной полости,

при высоком риске рецидива пневмоторакса и/или повреждения легких отломками ребер, а также особенностями костной травмы, характера повреждений и выполненных оперативных вмешательств.

Преимущества метода: клиническая эффективность; простота использования; отсутствие дополнительных материальных затрат.

Недостатки метода: возможные респираторно-циркуляторные осложнения; ограничения к использованию, обусловленные характером повреждений, травм, оперативных вмешательств, конституциональными особенностями.

Возможные осложнения: повреждение легких отломками ребер; рецидив пневмоторакса; кардиогемодинамический дистресс (снижение сердечного выброса и минутного объема кровообращения, транспорта кислорода) в основном на фоне гиповолемии; транзиторное ухудшение показателей газообмена после изменения положения тела.

Материально-техническое обеспечение метода: для проведения ИВЛ на здоровом боку необходимо располагать современными респираторами высшего и экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей кардиогемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрией, анализаторами газового состава артериальной и смешанной венозной крови.

При ИВЛ на здоровом боку с целью снижения риска развития баро- и волюмотравмы следует исключить спонтанную дыхательную активность пациента применением седоанальгезии, при необходимости – кратковременной миоплегии.

Описание метода

1. Перед поворотом пациента на здоровый бок необходимо оптимизировать ПДКВ более безопасным эскалационным способом. Оптимизацию ПДКВ необходимо проводить в условиях комплексного респираторного и гемодинамического мониторинга, так как при асимметричном повреждении легких существует высокая вероятность развития отрицательных респираторных и гемодинамических эффектов.

2. После подбора оптимального уровня ПДКВ в позиции на спине пациента следует повернуть на здоровый бок.

3. В позиции пациента на здоровом боку целесообразно повторно выполнить оптимизацию ПДКВ эскалационным способом. Результаты наших исследований показали, что оптимальный уровень ПДКВ в положении на здоровом боку значительно ниже, чем в положении на спине. При этом отрицательные респираторные и гемодинамические эффекты ИВЛ в позиции на здоровом боку проявляются при значимо более высоких давлениях в ДП, чем в позиции на спине.

4. При возвращении пациента из положения на здоровом боку в позицию на спине уровень установочного ПДКВ должен быть, соответственно, снижен.

5. Использовать ИВЛ в позиции на здоровом боку целесообразно до исчезновения выраженных различий между биомеханическими характеристиками поврежденного и неповрежденного легких, когда изменения положения тела перестанут сопровождаться улучшением показателей газообмена.

Учитывая высокую клиническую эффективность проведения ИВЛ на здоровом боку, достаточную простоту этого метода, отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании, мы рекомендуем использовать данный алгоритм как метод выбора при тяжелой гипоксемии вследствие одностороннего повреждения легких различной этиологии и отсутствии абсолютных противопоказаний.

Алгоритм проведения искусственной вентиляции легких в положении «ортостаз 45°» при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Формула метода: при тяжелой паренхиматозной ОДН при изменении положения тела из позиции на спине в положение «ортостаз 45°» происходит перераспределение поврежденных зон легких, изменение регионарных вентиляционно-перфузионных отношений, микрогемо- и лимфоциркуляции в легких. В заднебазальных отделах легких происходит «расширение зоны Веста», где $P_a > P_A > P_v$. При этом уменьшается градиент трансдиафрагмального абдоминально-торакального давления, снижается внутриплевральное и внутригрудное давление, увеличивается ФОЕ.

Выполненное нами изучение клинической эффективности ИВЛ в наклонном положении тела (ортостаз 45°) при ОРДС различной этиологии выявило: а) в 57,9% случаев – улучшение показателей биомеханики и газообмена, более эффективное восстановление легких, сокращение продолжительности РП и лечения в ОРИТ; б) в 28,9% случаев – отсутствие достоверных изменений показателей биомеханики и газообмена, функционального состояния легких, продолжительности РП и пребывания в ОРИТ; в) в 13,2% случаев – транзитное ухудшение показателей газообмена в легких и кардиогемодинамики, снижение транспорта кислорода без существенных изменений этих показателей в дальнейшем [4].

Показания для применения метода: ИВЛ в положении «ортостаз 45°» показана при тяжелой паренхиматозной ОДН различной этиологии при сохраняющейся гипоксемии и отсутствии возможности применения других респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения.

Противопоказания для применения метода: ИВЛ в положении «ортостаз 45°» противопоказана при преимущественном поражении базальных отделов легких (по данным фронтальной рентгенографии и компьютерной томографии легких), выраженной гиповолемии, крайне нестабильной гемодинамике.

Преимущества метода: клиническая эффективность у большинства обследованных больных;

предельная простота применения; отсутствие дополнительных материальных затрат.

Недостатки метода: отсутствие 100%-ной клинической эффективности; возможные респираторно-циркуляторные осложнения; малоизученный метод.

Возможные осложнения: возможность транзитного ухудшения показателей газообмена и кардиогемодинамики.

Материально-техническое обеспечение метода: для проведения ИВЛ в положении «ортостаз 45°» необходимо располагать современными респираторами высшего и экспертного функционального класса с функциями контроля биомеханических характеристик легких, системой мониторинга показателей кардиогемодинамики (неинвазивного или инвазивного), пульсоксиметрией, анализаторами газового состава артериальной и смешанной венозной крови. По возможности целесообразно оценить характер и преимущественную локализацию повреждения легких посредством компьютерной томографии.

Учитывая риск развития негативных респираторных и гемодинамических эффектов, ИВЛ в положении «ортостаз 45°» необходимо проводить в условиях комплексного мониторинга показателей газообмена, биомеханики легких и кардиогемодинамики.

Описание метода

1. При тяжелой паренхиматозной ОДН перед проведением ИВЛ в положении «ортостаз 45°» необходимо оптимизировать ПДКВ эскалационным или деэскалационным способом.

2. После подбора оптимального уровня ПДКВ в позиции на спине следует изменить положение пациента в позицию «ортостаз 45°». ИВЛ в положении «ортостаз 45°» следует проводить в условиях комплексного респираторного и гемодинамического мониторинга, так как существует вероятность развития отрицательных респираторных и гемодинамических эффектов.

3. При ухудшении показателей газообмена и/или кардиогемодинамики ИВЛ следует продолжать в положении пациента на спине.

4. В положении пациента «ортостаз 45°» целесообразно повторно выполнить оптимизацию ПДКВ эскалационным или деэскалационным способом. По нашим данным, уровень оптимального ПДКВ в положениях на спине и «ортостаз 45°» значительно отличается [11].

5. При изменении положения пациента из позиции «ортостаз 45°» в позицию на спине и наоборот уровень установочного ПДКВ должен быть, соответственно, скорректирован.

6. Целесообразно продолжать ИВЛ в положении «ортостаз 45°» до стабильного улучшения показателей газообмена и отсутствия клинического эффекта от изменений положения тела.

Учитывая предельную простоту проведения ИВЛ в позиции «ортостаз 45°», достаточно высоко

кую клиническую эффективность этого метода в большинстве случаев, с одной стороны, возможность развития негативных респираторно-циркуляторных эффектов в ряде случаев и малоизученный метод, с другой, мы рекомендуем использовать этот алгоритм при отсутствии возможности применения других респираторных, нереспираторных и фармакологических способов лечения, а также в комплексной терапии паренхиматозной ОДН различного генеза.

Заключение

В данной работе мы остановились только на некоторых алгоритмах оптимизации параметров респираторного паттерна при вспомогательных и полностью управляемых режимах ИВЛ и неинвазивной

РП. В последние годы появляются инновационные автоматизированные и интеллектуальные режимы ИВЛ. На разных стадиях внедрения в клиническую практику находится ряд инновационных адъювантных методов коррекции гипоксемии. Имеется много особенностей проведения респираторной терапии и РП при различных заболеваниях, повреждениях, травмах и патологических состояниях. Эти темы требуют отдельного рассмотрения. Надеемся, что представленные принципы проведения РП, научно обоснованные алгоритмы оптимизации параметров ИВЛ, которые во многом опираются на обзор, опубликованный в предыдущем номере журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии» [3], помогут практическому врачу более аргументированно, безопасно и эффективно лечить пациентов с острой дыхательной недостаточностью.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Осовских В. В., Хубулава Г. Г. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-ВЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых // Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2002. - № 2. - С. 18-23.
2. Власенко А. В., Болякина Г. К. Кинетическая терапия больных с острым повреждением легких в условиях искусственной вентиляции легких // Клиническая анестезиология и реаниматология. - 2006. - Т. 3, № 1. - С. 3-12.
3. 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.
4. Власенко А. В., Закс И. О., Остапченко Д. В. и др. Применение ИВЛ в положении ортостаза у больных с острым паренхиматозным поражением легких // Анестезиология и реаниматология. - 2003. - № 6. - С. 38-45.
5. 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.
6. Власенко А. В., Остапченко Д. А., Мороз В. В. и др. Применение Сурфактанта ВЛ у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом // Общая реаниматология. - 2005. - Т. I, № 6. - С. 21-29.
7. Власенко А. В., Остапченко Д. А., Павлюхин И. Н. и др. Опыт сочетанного применения препарата сурфактанта и маневра «открытия» легких при лечении ОРДС // Общая реаниматология. - 2007. - Т. 3, № 3. - С. 123.
8. Власенко А. В., Остапченко Д. А., Шестаков Д. А. и др. Эффективность применения маневра «открытия легких» в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом // Общая реаниматология. - 2006. - Т. 2, № 4. - С. 59.
9. Власенко А. В., Остапченко Д. В., Закс И. О. и др. Эффективность применения проп-позиции у больных с острым паренхиматозным поражением легких в условиях респираторной поддержки // Вестник интенсивной терапии. - 2003. - № 3. - С. 3-8.
10. Козлов И. А., Попцов В. Н. Сочетанная терапия оксидом азота и Сурфактантом ВЛ при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением // Общая реаниматология. - 2005. - № 1. - С. 15-19.
11. Козлов И. А., Романов А. А., Дзыбинская Е. В. Центральная гемодинамика и транспорт кислорода при «мобилизации альвеол» в ранние сроки после искусственного кровообращения // Общая реаниматология. - 2009. - Т. 5, № 5. - С. 20-25.

REFERENCES

1. Bautin A.E., Osovskikh V.V., Khubulava G.G. et al. Multi-center clinical trials of surfactant-BL for the treatment of respiratory distress syndrome of adults. *Klinicheskie Issledovaniya Lekarstvennykh Sredstv v Rossii*, 2002, no. 2, pp. 18-23. (In Russ.)
2. Vlasenko A.V., Bolyakina G.K. Kinetic therapy of patients with acute lung injury during mechanical ventilation. *Klinicheskaya Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2006, vol. 3, no. 1, pp. 3-12. (In Russ.)
3. 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, 17, no. 3, pp. 61-78. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78.
4. Vlasenko A.V., Zaks I.O., Ostapchenko D.V. et al. The use of mechanical ventilation in orthostasis in patients with acute parenchymal lung damage. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2003, no. 6, pp. 38-45. (In Russ.)
5. 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.)
6. Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Moroz V.V. et al. The use of BL surfactants in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2005, vol. I, no. 6, pp. 21-29. (In Russ.)
7. Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Pavlyukhin I.N. et al. Efficiency of combined use of a surfactant and the «lung opening» maneuver in the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2007, vol. 3, no. 3, pp. 123. (In Russ.)
8. Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Shestakov D.A. et al. Efficiency of use of the «lung opening» maneuver under artificial ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2006, vol. 2, no. 4, pp. 59. (In Russ.)
9. Vlasenko A.V., Ostapchenko D.V., Zaks I.O. et al. Efficacy of proning in patients with acute parenchymal lung lesion under respiratory support. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2003, no. 3, pp. 3-8. (In Russ.)
10. Kozlov I.A., Poptsov V.N. Combined therapy with nitric oxide and surfactant BL for acute respiratory distress syndrome after operations using extracorporeal circulation. *Obschaya Reanimatologiya*, 2005, no. 1, pp. 15-19. (In Russ.)
11. Kozlov I.A., Romanov A.A., Dzybinskaya E.V. Central hemodynamics and oxygen transport during alveolar mobilization in early periods after extracorporeal circulation. *Obschaya Reanimatologiya*, 2009, vol. 5, no. 5, pp. 20-25. (In Russ.)

12. Магомедов Р. М., Проценко Д. Н., Игнатенко О. В. и др. Оценка изменений гемодинамики при проведении маневров открытия альвеол у больных в критических состояниях с острым повреждением легких/острым респираторным дистресс-синдромом // *Анестезиология и реаниматология*. - 2011. - № 6. - С. 70-74.
13. Неверин В. К., Власенко А. В., Остапченко Д. А. и др. Позиционная терапия у больных с односторонним повреждением легких при механической вентиляции легких с ПДКВ // *Анестезиология и реаниматология*. - 2000. - № 2. - С. 50-53.
14. Николаенко Э. М., Беликов С. М., Волкова М. И. и др. Вентиляция легких, регулируемая по давлению, при обратном соотношении продолжительности фаз вдоха и выдоха // *Анестезиология и реаниматология*. - 1996. - № 1. - С. 43-48.
15. Розенберг О. А. Легочный сурфактант и его применение при заболевании легких // *Общая реаниматология*. - 2007. - Т. III, № 1. - С. 66-77.
16. Ручина Е. В., Шарнин А. В., Лебединский К. М. и др. Оценка функциональной остаточной емкости легких и показателя потребления кислорода во время настройки уровня ПДКВ // *Анестезиология и реаниматология*. - 2013. - № 3. - С. 51-54.
17. Сметкин А. А., Кузков В. В., Гайдуков К. М. и др. Применение дерекрутмент-теста при респираторной поддержке и сурфактант-терапии у пациентов с острым повреждением легких // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. - 2010. - № 6. - С. 4-9.
18. Ярошецкий А. И., Проценко Д. Н., Резепов Н. А. и др. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: Статическая петля «давление – объем» или транспульмональное давление? // *Анестезиология и реаниматология*. - 2014. - № 4. - С. 53-59.
19. Borges J. B., Okamoto V. N., Matos G. F. et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2006. - № 174. - P. 268-278.
20. Brower R. G., Lanken P. N., MacIntyre N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - № 351. - P. 327-336.
21. Chan M. C., Hsu J. Y., Liu H. H. et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia // *J. Formos. Med. Assoc.* - 2007. - № 106. - P. 708-716.
22. Clark H. W., Palaniyar N., Hawgood S. et al. A recombinant fragment of human surfactant protein D reduces alveolar macrophage apoptosis and pro-inflammatory cytokines in mice developing pulmonary emphysema // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2003. - № 1010. - P. 113-116.
23. Cole A. G. H., Weller S. F., Sykes M. K. Inverse ratio ventilation compared, with PEEP in adult respiratory failure // *Intens. Care Med.* - 2002. - № 10. - P. 227-232.
24. Fernandez R., Trenchs X., Klamburg et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial // *Intens. Care Med.* - 2008. - № 34. - P. 1487-1491.
25. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - № 354. - P. 1775-1786.
26. Gattinoni L., Carlesso E., Taccone P. et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis // *Minerva Anesthesiol.* - 2010. № 76. - P. 448-454.
27. Goligher E. C., Kavanagh B. P., Rubenfeld G. D. et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome: a secondary analysis of the LOVS and ExPress trials // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2014. - № 190. - P. 70-76.
28. Grasso S., Mascia L., Del Turco M. et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy // *Anesthesiology*. - 2002. - № 96. - P. 795-802.
29. Guerin C., Reignier J., Richard J. C. et al. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - № 368. - P. 2159-2168.
30. Gurevitch M. J., Van Dyke J., Young E. S. et al. Improved oxygenation and lower peak airway pressure in severe adult respiratory distress syndrome: Treatment with inverse ratio ventilation // *Chest*. - 1986. - № 89. - P. 211-213.
31. Huh J. W., Jung H., Choi H. S. et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care*. - 2009. - № 13. - P. R22.
32. Kacmarek R. M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open Lung Approach Network. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial // *Crit. Care Med.* - 2016. - № 44. - P. 32-42.
12. Magomedov R.M., Protsenko D.N., Ignatenko O.V. et al. Evaluation of changes in hemodynamics during the maneuvers of alveoli opening in critically ill patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2011, no. 6, pp. 70-74. (In Russ.)
13. Neverin V.K., Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A. et al. Postural drainage in patients with unilateral lung injury during mechanical ventilation with PEEP. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2000, no. 2, pp. 50-53. (In Russ.)
14. Nikolaenko E.M., Belikov S.M., Volkova M.I. et al. Mechanical ventilation with adjustable pressure, at the reverse ratio of the duration of the phases of inhalation and exhalation. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 1996, no. 1, pp. 43-48. (In Russ.)
15. Rozenberg O.A. Pulmonary surfactant and its use in lung diseases. *Obschaya Reanimatologiya*, 2007, vol. III, no. 1, pp. 66-77. (In Russ.)
16. Ruchina E.V., Sharnin AV., Lebedinskiy K.M. et al. Assessment of functional residual lung capacity and oxygen consumption during the adjustment of PEEP levels. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2013, no. 3, pp. 51-54. (In Russ.)
17. Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Gaydukov K.M. et al. The derecruitment test in respiratory support and surfactant therapy in patients with acute lung injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2010, no. 6, pp. 4-9. (In Russ.)
18. Yaroshetskiy A.I., Protsenko D.N., Rezepov N.A. et al. Positive end-respiratory pressure adjustment in parenchymal respiratory failure: static pressure-volume loop or transpulmonary pressure? *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2014, no. 4, pp. 53-59. (In Russ.)
19. Borges J.B., Okamoto V.N., Matos G.F. et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, no. 174, pp. 268-278.
20. Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2004, no. 351, pp. 327-336.
21. Chan M.C., Hsu J.Y., Liu H.H. et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2007, no. 106, pp. 708-716.
22. Clark H.W., Palaniyar N., Hawgood S. et al. A recombinant fragment of human surfactant protein D reduces alveolar macrophage apoptosis and pro-inflammatory cytokines in mice developing pulmonary emphysema. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, no. 1010, pp. 113-116.
23. Cole A.G.H., Weller S.F., Sykes M.K. Inverse ratio ventilation compared, with PEEP in adult respiratory failure. *Intens. Care Med.*, 2002, no. 10, pp. 227-232.
24. Fernandez R., Trenchs X., Klamburg et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intens. Care Med.*, 2008, no. 34, pp. 1487-1491.
25. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2006, no. 354, pp. 1775-1786.
26. Gattinoni L., Carlesso E., Taccone P. et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.*, 2010, no. 76, pp. 448-454.
27. Goligher E.C., Kavanagh B.P., Rubenfeld G.D. et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome: a secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, no. 190, pp. 70-76.
28. Grasso S., Mascia L., Del Turco M. et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*, 2002, no. 96, pp. 795-802.
29. Guerin C., Reignier J., Richard J.C. et al. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2013, no. 368, pp. 2159-2168.
30. Gurevitch M.J., Van Dyke J., Young E.S. et al. Improved oxygenation and lower peak airway pressure in severe adult respiratory distress syndrome: Treatment with inverse ratio ventilation. *Chest*, 1986, no. 89, pp. 211-213.
31. Huh J.W., Jung H., Choi H.S. et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*, 2009, no. 13, pp. R22.
32. Kacmarek R.M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open Lung Approach Network. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2016, no. 44, pp. 32-42.

33. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L. et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2006. - № 173. - P. 1233-1239.
34. Marini J.J., Ravenscraft S.A. Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance - Part 1; Physiologic determinants and measurements // *Crit. Care Med.* - 1992. - Vol. 20, № 100. - P. 1461-1472.
35. O'Gara B., Fan E., Talmor D.S. Controversies in the management of severe ARDS: optimal ventilator management and use of rescue therapies // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - № 36. - P. 823-834.
36. Osovskikh V., Seiliev A., Rosenberg O. ARDSp and ARDSexp: different responses to surfactant administration // *Eur. Respir. J.* - 2003. - № 22. - P. 551.
37. Pesenti A., Marcolin R., Prato P. et al. Mean airway pressure versus positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation // *Crit. Care Med.* - 1995. - № 13. - P. 34-37.
38. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival // *ERJ. Supplement* 54. - 2010. - 772 p.
39. Rosenberg O., Bautin A., Osovskikh V. et al. Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* - 2004. - Vol. 13, № 1. - P. 78-78.
40. Spragg R.G., Taut F.J., Lewis J.F. et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2011. - Apr 15. - Vol. 183, № 8. - P. 1055-1061.
41. Taccone P., Pesenti A., Latini R. et al. Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial // *JAMA.* - 2009. - № 302. - P. 1977-1984.
42. Walley K.R., Schmidt G.A. Therapeutic use of intrinsic positive end-expiratory pressure // *Crit. Care Med.* - 1999. - № 18. - P. 336-337.
43. Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P. Effect of Exogenous Surfactant (Calfactant) in Pediatric Acute Lung Injury: A Randomized Controlled Trial // *JAMA.* - 2005. - Vol. 293, № 4. - P. 470-476.
44. Xi X.M., Jiang L., Zhu B. RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial // *Chin. Med. J. (Engl.)*. - 2010. - № 123. - P. 3100-3105.
45. Zhang L.N., Sun J.P., Xue X.Y. et al. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* - 2013. - Vol. 5, 1. - P. 237-242.
33. Mancebo J., Fernandez R., Blanch L. et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, no. 173, pp. 1233-1239.
34. Marini J.J., Ravenscraft S.A. Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance - Part 1; Physiologic determinants and measurements. *Crit. Care Med.*, 1992, vol. 20, no. 100, pp. 1461-1472.
35. O'Gara B., Fan E., Talmor D.S. Controversies in the management of severe ARDS: optimal ventilator management and use of rescue therapies. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, no. 36, pp. 823-834.
36. Osovskikh V., Seiliev A., Rosenberg O. ARDSp and ARDSexp: different responses to surfactant administration. *Eur. Respir. J.*, 2003, no. 22, pp. 551.
37. Pesenti A., Marcolin R., Prato P. et al. Mean airway pressure versus positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit. Care Med.*, 1995, no. 13, pp. 34-37.
38. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival. *ERJ, supplement* 54, 2010, 772 p.
39. Rosenberg O., Bautin A., Osovskikh V. et al. Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*, 2004, vol. 13, no. 1, pp. 78-78.
40. Spragg R.G., Taut F.J., Lewis J.F. et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, Apr. 15, vol. 183, no. 8, pp. 1055-1061.
41. Taccone P., Pesenti A., Latini R. et al. Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, no. 302, pp. 1977-1984.
42. Walley K.R., Schmidt G.A. Therapeutic use of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Crit. Care Med.*, 1999, no. 18, pp. 336-337.
43. Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P. Effect of Exogenous Surfactant (Calfactant) in Pediatric Acute Lung Injury: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2005, vol. 293, no. 4, pp. 470-476.
44. Xi X.M., Jiang L., Zhu B. RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2010, no. 123, pp. 3100-3105.
45. Zhang L.N., Sun J.P., Xue X.Y. et al. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp. Ther. Med.*, 2013, vol. 5, 1, pp. 237-242.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Тел.: +7 (499) 252-21-04.

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

доцент кафедры анестезиологии
и неотложной медицины.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
2/1, Build. 1. Barrikadnaya St.,
Moscow, 125993.
Phone: +7 (499) 252-21-04.

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

Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care
Department.



Влияние общей анестезии на метаболизм метионина в период искусственного кровообращения

Ю. С. ПОЛУШИН, Т. Ф. СУББОТИНА, Н. С. МОЛЧАН, А. А. ЖЛОБА

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

РЕЗЮМЕ

Установлено, что метилирование нуклеиновых кислот, белков и низкомолекулярных субстратов необходимо для обновления клеточных структур, их восстановления и цитопротекции. Важнейшая роль в этих процессах отводится метионину, однако изменяется ли его метаболизм при анестезии и как влияют на него разные анестетики, до сих пор не изучено.

Цель работы: изучить метаболизм метионина на этапе искусственного кровообращения во время операций прямой реваскуляризации миокарда и зависимость его от применяемых анестетиков (пропофола, десфлурана и севофлурана).

Материалы и методы: в исследование включены 74 пациента, оперированные по поводу ишемической болезни с искусственным кровообращением. Пациенты распределены на три группы в соответствии с использованным для анестезии анестетиком (десфлуран, $n = 29$; севофлуран, $n = 28$; пропофол, $n = 17$). Концентрацию метионина, гомоцистеина, цистеина и таурина определяли в крови, забираемой из венозной магистралы и яремной вены до пережатия аорты и после снятия с нее зажима.

Результаты. Во всех трех группах выявлены снижение концентрации метионина и повышение содержания гомоцистеина после снятия зажима с аорты, особенно в бассейне яремной вены. Наиболее значимое потребление метионина отмечено при использовании пропофола. В этой же группе значимо меньшими оказались выведение из клетки в кровь гомоцистеина и образование цистеина. Значимых различий во влиянии десфлурана и севофлурана на процессы метилирования не отмечено.

Заключение. В период аноксии потребление метионина существенно возрастает, однако интенсивность процессов деметилирования/реметилирования зависит от используемых во время анестезии анестетиков. Наиболее существенное снижение уровня метионина, а также реметилирование гомоцистеина в метионин происходит при использовании пропофола, а не ингаляционных анестетиков, что может быть следствием наличия у десфлурана и севофлурана цитопротективных свойств.

Ключевые слова: метилирование, искусственное кровообращение, десфлуран, севофлуран, пропофол, метионин, гомоцистеин

Для цитирования: Полушин Ю. С., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Жлоба А. А. Влияние общей анестезии на метаболизм метионина в период искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 59-68. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-59-68

The impact of general anesthesia on methionine metabolism during cardiopulmonary bypass

YU. S. POLUSHIN, T. F. SUBBOTINA, N. S. MOLCHAN, A. A. ZHLOBA

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

ABSTRACT

It has been found out that methylation of nucleic acids, proteins and low-molecular substrates is necessary to renew cellular structures, their restoration and cytoprotection. Methionine plays the most important role in this process but whether its metabolism changes during anesthesia and how different anesthetics affect it, has not yet been studied.

The objective: to study the metabolism of methionine during cardiopulmonary bypass when the direct myocardial revascularization is performed and the impact of the anesthetics used (propofol, desflurane, and sevoflurane) on methionine metabolism.

Subjects and methods: 74 patients who underwent surgery due to coronary heart disease with cardiopulmonary bypass were enrolled in the study. The patients were divided into three groups by the anesthetic used (desflurane, sevoflurane, propofol). Levels of methionine, homocysteine, cysteine, and taurine were tested in the blood collected from veins and jugular vein before the aorta clamping and after the release of clamps.

Results. In all three groups, lower levels of methionine and a higher level of homocysteine were observed after the release of clamps from the aorta, especially in the jugular vein. The most significant consumption of methionine was noted when propofol was used. In the same group, the exocytic release of homocysteine into the blood and the formation of cysteine were significantly lower. No significant difference was observed in the effect of desflurane and sevoflurane on methylation.

Conclusion. During the anoxia, the consumption of methionine increases significantly but the intensity of demethylation/remethylation depends on the anesthetics used during anesthesia. The most significant decrease in the level of methionine as well as the remethylation of homocysteine into methionine occurs with the use of propofol, rather than inhalation anesthetics which may be a consequence of desflurane and sevoflurane cytoprotective properties.

Key words: methylation, cardiopulmonary bypass, desflurane, sevoflurane, propofol, methionine, homocysteine

For citations: Polushin Yu. S., Subbotina T. F., Molchan N. S., Zhloba A. A. The impact of general anesthesia on methionine metabolism during cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 59-68. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-59-68

Для корреспонденции:

Молчан Николай Сергеевич
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Correspondence:

Nikolay S. Molchan
Email: johnwolver2@gmail.com

Послеоперационная когнитивная дисфункция – одна из проблем, привлекающая к себе в последние годы серьезное внимание. Сформированное ра-

нее стойкое представление о том, что ее развитие прямо связано с анестезией [16, 17], сегодня подвергается сомнению [7, 9]. Неоспоримым, однако,

следует считать тот факт, что функция мозга зависит от состоятельности деятельности мозговых клеток, которая невозможна без адекватного энергетического обеспечения. Анестезия, проводимая с использованием различных анестетиков, которые в силу специфики механизма действия изменяют нейрофизиологические процессы в клетке, а также различные агрессивные факторы искусственного кровообращения (ИК) и операции (непульсирующий характер кровотока, травматизация, инициирующая системный воспалительный процесс и пр.) не могут не влиять на метаболизм нейронов и нейтроглии [7, 8, 10, 11, 18, 20, 22].

Известно, что к числу динамичных и в то же время очень специфичных тканевых метаболических процессов относится метилирование нуклеиновых кислот, белков и низкомолекулярных субстратов, задействованное в широком спектре важнейших функций организма, включая процессы обновления клеточных структур, восстановления и цитопротекции (так называемый «поток метилирования») [16, 21]. Реакции метилирования, обеспечивающие быстрое приспособление клетки к меняющимся условиям и необходимую для нее скорость восстановительных процессов, важны для нервной ткани в той же степени, как и приток энергетических субстратов [2, 9, 15]. Важнейшая роль в процессах метилирования отводится метионину – незаменимой аминокислоте, способной превращаться в серосодержащие молекулы, поддерживающие надлежащее функционирование клеток [12, 19]. Именно метионин является источником метильных групп в реакциях, катализируемых разнообразными трансметилазами. Недостаток метионина, даже несмотря на достаточный уровень аденозинтрифосфата в клетке, приводит к апоптозу, так как при этом не обеспечивается должный уровень метилирования (и, соответственно, адекватного функционирования) небелковых метаболитов, белков и нуклеиновых кислот.

Роль метионина в обеспечении жизнедеятельности клеток и особенности его метаболизации хорошо известны. Установлено, что в процессе его деметилирования в клетках происходит накопление гомоцистеина и, в частности, весьма токсичной его внутриклеточной формы S-аденозилгомоцистеина. Чем его больше, тем сильнее ингибируются метилтрансферазные реакции, тем больше выражены феномен гипометилирования [23, 24] и окислительный стресс, оказывающий повреждающее действие на нервные клетки и митохондрии. Нейтрализация гомоцистеина осуществляется либо путем реметилирования (повторной трансформацией в метионин с пополнением его запасов) после выведения из клетки либо посредством его метаболизации в цистатиониновом пути с превращением в цистеин и таурин [9, 14]. Однако данные о том, как изменяется метаболизм метионина и продуктов его деградации в ходе операции с ИК и влияют ли на него применяемые анестетики, отсут-

ствуют. Вместе с тем сведения об этом могут иметь значение для понимания генеза возникающих после операции расстройств функции центральной нервной системы.

Цель исследования – изучить метаболизм метионина на этапе ИК во время операций прямой реваскуляризации миокарда и зависимость его от применяемых анестетиков (пропофола, десфлурана и севофлурана).

Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с ишемической болезнью сердца. Все пациенты имели атеросклероз коронарных сосудов, стенокардию напряжения 3-го функционального класса, гипертоническую болезнь 3-й стадии, хроническую сердечную недостаточность 3-го функционального класса (по NYHA), риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени. По поводу основного заболевания пациентам проводили операцию аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования с применением ИК.

Критерии включения в исследование: фракция изгнания левого желудочка более 50%, плановый характер вмешательства, многососудистое поражение коронарного русла.

Критерии невключения: отсутствие согласия пациента, сопутствующая клапанная патология, перенесенный острый инфаркт миокарда в предшествующие операции 6 нед., сердечная недостаточность с фракцией изгнания левого желудочка менее 50%, сахарный диабет, хроническая болезнь почек \geq 3Б стадии.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России (протокол № 2 от 17.10.2015 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Анализ выполняли как в общем массиве собранных данных, так и в группах, сформированных с учетом использованного во время анестезии (в том числе во время экстракорпорального кровообращения) общего анестетика. В группу № 1 вошли 29 человек, у которых использовали десфлуран. Группу № 2 составили 28 пациентов, оперированных с использованием севофлурана, а № 3 – пропофола ($n = 17$). По дооперационным параметрам обследования достоверных различий между группами не выявлено (табл. 1).

У всех пациентов операции выполняла одна хирургическая бригада по единой методике. Временные параметры ИК и времени пережатия аорты во всех группах не имели значимых различий. Комбинированную общую анестезию осуществляла одна анестезиологическая бригада; препараты для анестезии и миорелаксации вводили всем пациентам в одинаковых расчетных дозах (первые дозы фентанила – 0,004 мг/кг, ардуана – 0,08 мг/кг). Различия

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, участвовавших в исследовании
Table 1. Comparative characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Десфлуран (n = 29)	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)
Демографические и общеклинические данные			
Мужчины/женщины, n	21/8	23/5	13/4
Возраст, лет	63,5 ± 8,9	60,6 ± 5,5	62,4 ± 6,2
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (52%)	16 (57%)	10 (59%)
ФИЛЖ, %	61,2 ± 5,1	61,9 ± 7,1	62,4 ± 6,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 ± 3,2	27,1 ± 3,1	30,2 ± 3,0
Рутинные лабораторные данные			
Глюкоза, мМ	5,3 ± 0,6	5,4 ± 0,7	5,5 ± 0,7
Общий холестерин, мМ	4,8 ± 1,6	4,6 ± 1,5	4,1 ± 1,3
Креатинин, мкМ	86 ± 16	89 ± 21	86 ± 18
Мочевина, мМ	5,4 ± 1,2	5,8 ± 1,7	5,2 ± 1,2
АлАТ, Ед/л	30 ± 14	26 ± 17	20 ± 8
АсАТ, Ед/л	25 ± 10	24 ± 10	20 ± 5
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0,9	3,2 ± 0,6	3,3 ± 0,7
Фоновая терапия			
β-Блокаторы, n (%)	29 (100%)	28 (100%)	17 (100%)
ИАПФ, n (%)	24 (83%)	20 (72%)	15 (88%)
Анти тромботические препараты, n (%)	24 (83%)	23 (82%)	16 (94%)

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Достоверных межгрупповых различий не выявлено. ИМ – инфаркт миокарда; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

между группами заключались лишь в выборе основного анестетика (десфлуран, севофлуран или пропофол) и препарата для внутривенной индукции анестезии (5–7 мг/кг тиопентала натрия в случае ингаляционной анестезии и 2,5 мг/кг пропофола в группе № 3). Во всех случаях проводили контроль биспектрального индекса, а при использовании ингаляционных анестетиков – еще и EtCO₂ и Et_{Sev/Des}. После индукции и интубации трахеи в первых двух группах начинали подачу ингаляционного анестетика (№ 1: 6,0–6,5 об. %, 1 минимальная альвеолярная концентрация (МАК) и № 2: 4 об. %, 1 МАК), а в группе № 3 – пропофола внутривенно микроструйно (50–80 мкг/кг в 1 мин). После выхода на расчетную скорость работы насоса аппарата ИК подачу десфлурана (3–4 об. %, 0,50–0,75 МАК) или севофлурана (1,5–3,0 об. %, 0,50–0,75 МАК) продолжали в оксигенатор, а пропофола – микроструйно внутривенно в той же дозировке. После пережатия аорты прекращали искусственную вентиляцию легких. При снижении расчетной скорости перфузии ниже 50% и возобновлении искусственной вентиляции подачу основного анестетика продолжали по той же методике, что и до ИК.

Забор крови у пациентов проводили одновременно из внутренней яремной вены и магистрали венозного оттока аппарата ИК в двух временных точках: Т1) через 5 мин после начала ИК, до пережатия аорты, т. е. до этапа ишемии миокарда и Т2) по истечении 20 мин после снятия поперечного зажима и возобновления кровотока по аорте.

Кровь забирали в вакутейнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Плазму получали в течение 30 мин от момента взятия крови путем центрифугирования (580 g, 15 мин). Образцы плазмы до анализа хранили при температуре -80°С. В образцах методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии изучали содержание метионина, общего гомоцистеина, отражающего содержание в клетке S-аденозилгомоцистеина [1], а также продуктов метаболизма гомоцистеина – цистеина и таурина. Сдвиги этих аминокислот оценивали по отношениям их значений: после операции к значениям до операции (Т2/Т1).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10 (США). Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро – Вилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение большинства изучаемых переменных отклонялось от нормального, данные в тексте и в табл. 2, 3 и 4 представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25–75-й перцентиль), а для оценки межгрупповых различий использованы непараметрические критерии. Критерий Манна – Уитни применяли для сравнения двух, а Краскела – Уоллиса – нескольких независимых выборок. В случае относительных значений (динамика изменений показателя от Т1 к Т2) данные представляли на логарифмической шкале. Тест Вилкоксона для парных наблюдений использовали для сравнения

Таблица 2. Изменения в содержании метионина и общего гомоцистеина во время искусственного кровообращения
Table 2. Changes in the levels of methionine and total homocysteine during cardiopulmonary bypass

Показатели	Этап забора крови	Место забора пробы		p*
		венозная магистраль	яремная вена	
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	24 (18–30)	26 (21–30)	0,023
	после снятия зажима	17 (12,5–24,0)	18 (15–25)	0,002
	p**	< 0,001	< 0,001	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	7,9 (6,2–10,3)	7,7 (6,3–9,9)	0,667
	после снятия зажима	8,9 (7,5–11,4)	8,4 (6,8–11,3)	0,639
	p**	< 0,001	< 0,001	

Примечание: здесь и далее данные представлены как медиана и межквартильный размах (25–75-й перцентиль); p – значение достоверности изменений показателей, полученное методом Вилкоксона; p* – между разными бассейнами, p** – между разными этапами

показателей до пережатия аорты и после снятия зажима. Анализ распределения частот проводили с помощью критерия согласия Пирсона и точного критерия Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Поглощение метионина и выведение гомоцистеина во время ИК изучено в общем массиве пациентов, включенных в исследование. Выявлены существенное снижение уровня метионина и соответствующее ему значимое (по сравнению с первоначальным значением) повышение уровня гомоцистеина в образцах крови, забранной после снятия зажима с аорты из обоих исследованных бассейнов. При этом замечено различие в содержании метионина в церебральном и общем кровотоке: его уровень незначительно, но достоверно был большим в крови из яремной вены как до пережатия аорты, так и после снятия зажима. Это подвигло сфокусировать внимание на изменениях концентрации метаболитов, прежде всего в крови, оттекающей от мозга. Концентрация общего гомоцистеина не зависела от места забора пробы (табл. 2).

Зависимость метаболизма метионина от использованных анестетиков. Перед пережатием аорты достоверных различий между содержанием метионина в оттекающей от мозга крови и крови из общего кровотока ни в одной из исследовательских групп не обнаружено (табл. 3 и 4). Однако у пациентов, у которых в качестве основного анестетика применили севофлуран, уровень метионина оказался самым высоким. Причем это относилось как к крови из яремной вены, так и из магистральной. В группах № 1 (десфлуран) и № 3 (пропофол) значимых межгрупповых различий в концентрации этого метаболита в крови не выявлено, но отличия по отношению к группе № 2, проявившиеся в более низком его уровне, оказались достоверными.

Уровень гомоцистеина к началу ИК во всех трех группах в крови обоих бассейнов кровообращения

также был одинаковым. В целом различия между группами по этому показателю (при использовании ингаляционных анестетиков он был несколько ниже, чем в группе пропофола) мы посчитали неубедительными, поскольку при использовании разных методов статистической обработки материала достоверность различий подтверждалась только методом Манна – Уитни.

После снятия зажима с аорты подтвердилась выявленная ранее общая направленность изменений, характеризующаяся уменьшением уровня метионина с одновременным увеличением содержания гомоцистеина в крови как в яремной вене, так и в магистральной венозной оттока (табл. 3). Однако если в группах № 1 и № 2 (ингаляционные анестетики) все эти изменения были значимыми, то в группе № 3 (пропофол) значимым было только снижение концентрации метионина (независимо от места забора крови). Достоверное же нарастание общего гомоцистеина на этапе ИК отмечено только в общем кровотоке. Изменения его в оттекающей от мозга крови (яремная вена) статистического подтверждения не получили.

Обратило на себя внимание появление в случаях использования ингаляционных анестетиков значимой разницы между концентрациями метионина в крови, оттекающей от мозга, и в общем кровотоке. В группе № 3 эти различия не достигали значимых значений.

Концентрации метионина и гомоцистеина в крови человека исходно невелики, что усложняет интерпретацию полученных цифровых значений. В связи с этим, наряду с оценкой динамики абсолютных данных, сопоставили и выраженность изменений, проявившихся после снятия зажима с аорты, относительно исходного уровня (рис. 1 и 2). Из рис. 1 видно, что в зависимости от использованного анестетика степень отклонения уровней метионина и гомоцистеина в крови, оттекающей от мозга, от исходного уровня была неодинаковой. Максимальное потребление метионина наблюдалось в случае использования пропофола. При десфлуране и севофлуране снижение концентрации метионина

Таблица 3. Сравнение динамики уровней метионина и общего гомоцистеина в крови разных бассейнов кровообращения во время искусственного кровообращения при использовании разных анестетиков

Table 3. Comparison of changes in methionine and total homocysteine levels of different circulation basins during cardiopulmonary bypass when using different anesthetics

Группа № 1 (десфлуран, n = 29)				
Показатели	Этап забора крови	Место забора пробы		p*
		венозная магистраль	яремная вена	
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	18 (16–27)	23 (17–29)	0,213
	после снятия зажима	14 (10–25)	15 (14,5–18,0)	0,047
p**		< 0,001	0,006	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	8,0 (6,9–10,7)	7,3 (6,2–8,4)	0,285
	после снятия зажима	9,4 (7,6–11,8)	9,0 (6,4–10,5)	0,142
p**		0,004	0,012	
Группа № 2 (севофлуран, n = 28)				
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	29 (24,0–41,3)	28,5 (24–53)	0,083
	после снятия зажима	24 (19,5–41,5)	25 (20,8–45,8)	0,009
p**		0,007	< 0,001	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	7,4 (5,6–8,9)	7,4 (6,0–9,4)	0,421
	после снятия зажима	8,4 (6,6–10,1)	8,1 (6,4–10,9)	0,614
p**		< 0,001	0,007	
Группа № 3 (пропофол, n = 17)				
Метионин, мкМ	до пережатия аорты	23 (20–28)	24 (21–27)	0,368
	после снятия зажима	14 (12–16)	15 (14–17)	0,394
p**		< 0,001	< 0,001	
Гомоцистеин, мкМ	до пережатия аорты	9 (6,8–12,6)	8,6 (7,5–12,2)	0,586
	после снятия зажима	10 (8,3–12,1)	9 (7,6–11,4)	0,069
p* (между этапами)		0,009	0,438	

Примечание: p – значение достоверности изменений показателей, полученное методом Вилкоксона; p* – между разными бассейнами, p** – между разными этапами

Таблица 4. Различия в изменениях уровней метионина и общего гомоцистеина в яремной вене при использовании разных анестетиков

Table 4. Differences in methionine and total homocysteine levels in jugular vein when using different anesthetics

Анестетик (группа)	Динамика метионина, мкМ		Динамика общего гомоцистеина, мкМ	
	до пережатия аорты	после снятия зажима	до пережатия аорты	после снятия зажима
Десфлуран (№ 1)	23 (17–29)	15 (14,5–18,0)	7,3 (6,2–8,4)	9,0 (6,4–10,5)
Севофлуран (№ 2)	28,5 (24–53) †,¥	25 (20,8–45,8) †,¥	7,4 (6,0–9,4)	8,1 (6,4–10,9)
Пропофол (№ 3)	24 (21–27)	15 (14–17)	8,6 (7,5–12,2) £	9 (7,6–11,4)
p*	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05

Примечание: * – межгрупповые различия, определенные методом Краскела – Уоллеса; † – различия между группами 1 и 2, определенные методом Манна – Уитни, p < 0,01; ¥ – различия между группами 2 и 3, определенные методом Манна – Уитни, p < 0,01; £ – различия между группами 2 и 3, определенные методом Манна – Уитни, p < 0,05

было менее выраженным, причем данные различия получили статистическое подтверждение.

Самое большое повышение уровня общего гомоцистеина в образцах зарегистрировано при применении десфлурана. При анестезии севофлураном гомоцистеин в бассейне яремной вены генерировался несколько менее интенсивно, хотя эти различия не подтвердились статистически (p = 0,52). При использовании пропофола накопление гомоцистеина в крови оказалось наименьшим: уровень его оказался значимо ниже, чем при анесте-

зии и севофлураном (p = 0,099), и десфлураном (p = 0,023) (рис. 1).

Изменения в уровнях изучаемых метаболитов в периферической крови (забранной из магистральной) и в крови из яремной вены оказались практически синхронными: можно лишь отметить менее выраженные различия в степени прироста гомоцистеина в общем кровотоке (рис. 2).

Оценка цистатионинового механизма инактивации гомоцистеина при использовании разных анестетиков. В табл. 5 представлены данные о динамике

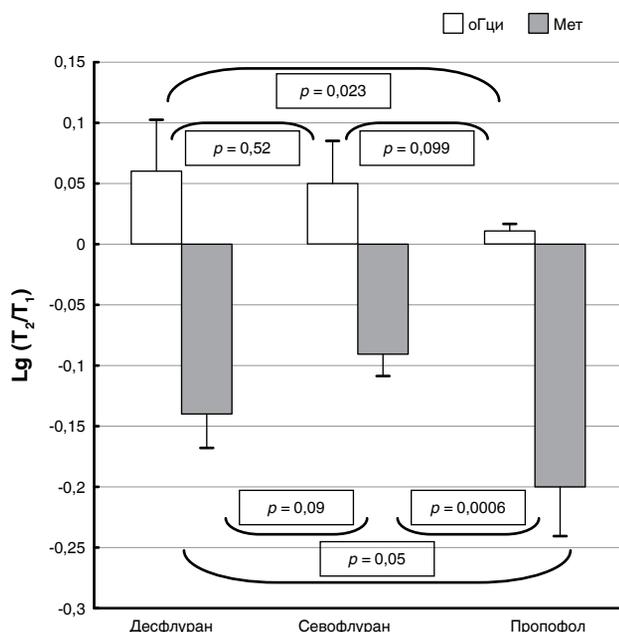


Рис. 1. Относительное снижение уровня метионина и прирост гомоцистеина в образцах из внутренней яремной вены за исследуемый период при применении десфлурана, севофлурана и пропофола

Fig. 1. Relative decrease in methionine and increase in homocysteine in blood samples collected from the inner jugular vein during the study when using desflurane, sevoflurane and propofol

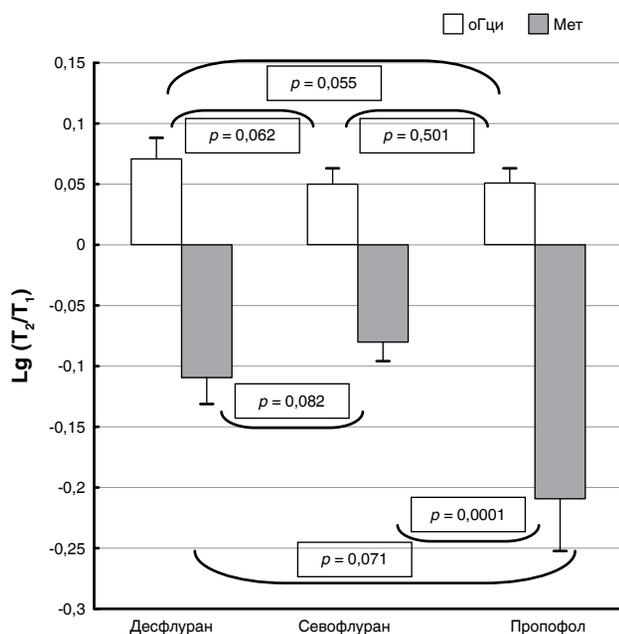


Рис. 2. Относительное снижение уровня метионина и прирост гомоцистеина в образцах из общего кровотока за исследуемый период при применении десфлурана, севофлурана и пропофола

Fig. 2. Relative decrease in methionine and increase in homocysteine in blood samples collected from general circulation during the study when using desflurane, sevoflurane, and propofol

серосодержащих аминокислот, образующихся при активации эндогенных механизмов инактивации гомоцистеина – цистеина и таурина. Оказалось, что

по завершении этапа ИК уровень цистеина во всех группах становился достоверно выше доперфузионного, при этом его концентрация в общем кровотоке превышала таковую в крови, оттекающей от мозга. Уровень таурина, наоборот, не только не повышался, а даже снижался, причем особенно отчетливо – при использовании пропофола ($p < 0,001$).

Обсуждение

В своих предыдущих работах мы отмечали, что анестезия с применением десфлурана, севофлурана и пропофола влияет на определенные звенья энергетического метаболизма, вызывая изменения в интраоперационном спектре аминокислот, включая аминокислоты – предшественники интермедиатов цикла Кребса в миокарде [3, 4, 6]. Однако насколько они способны модифицировать «поток метилирования», а также влиять на скорость инактивации небезразличного для нервной системы гомоцистеина, остается неясным.

Установленное нами значительное понижение уровня метионина после снятия зажима с аорты и восстановления естественного кровотока ни с чем иным, кроме как с активацией процессов метилирования, связать трудно. Такая же динамика метионина, например, отмечена у пациентов, перенесших ишемический инсульт [5, 13]. Это позволяет предположить, что на этапе ИК в ответ на совокупное воздействие факторов агрессии возникает необходимость в активации репаративных реакций.

Обратило на себя внимание, что при относительно стандартных условиях проведения оперативного вмешательства и анестезии выраженность метилирования в трех исследовательских группах оказалась неодинаковой. Наиболее интенсивно оно протекало при использовании пропофола. Между группами десфлурана и севофлурана различия были малозначительными, а вот при сравнении ингаляционных анестетиков и пропофола они приобретали значимый характер. Особенно это было заметно при оценке результатов исследования крови, оттекающей от мозга, – при ингаляционной анестезии уровень метионина в ней снижался в меньшей степени, чем при использовании пропофола, а прирост гомоцистеина – в большей.

Метионин относится к пулу незаменимых аминокислот, поступающих в организм исключительно с пищей. Естественно, во время анестезии поддержание «потока метилирования» может быть обеспечено только путем ресинтеза (реметилования) метионина из гомоцистеина, образующегося при метаболизме этой же аминокислоты. Получая метиловую группу, гомоцистеин восстанавливается в метионин. Альтернативным вариантом метилирования гомоцистеина является инактивация его с помощью другого фермента – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы, которая в основном протекает в печени и регулируется количеством холина. Последняя реакция не встречается в головном мозге, и поэтому гипергомоцистеинемия

Таблица 5. Изменения в содержании цистеина и таурина во время искусственного кровообращения в исследовательских группах

Table 5. Changes in cysteine and taurine levels during cardiopulmonary bypass in the studied groups

Группа десфлурана (n = 29)				
Показатели	Временные точки	локализация забора пробы		p* (между бассейнами)
		венозная магистраль	яремная вена	
Таурин, мкМ	до пережатия аорты	19 (16–26)	22 (19,0–23,3)	0,798
	после снятия зажима	16 (13–23)	20 (17,0–26,5)	0,272
p** (между точками)		< 0,001	0,169	
Цистеин, мкМ	до пережатия аорты	236 (174–264)	209 (167–233)	0,937
	после снятия зажима	244 (224–274)	230 (213–247)	0,859
p** (между точками)		0,022	0,012	
Группа севофлурана (n = 28)				
Таурин, мкМ	до пережатия аорты	31 (26–34)	31 (26,8–37,3)	0,125
	после снятия зажима	28 (24,5–32,5)	28,5 (22–35)	0,310
p** (между точками)		0,067	0,031	
Цистеин, мкМ	до пережатия аорты	151 (126–169)	152 (123–185)	0,927
	после снятия зажима	184 (162–235)	180 (157–218)	0,097
p** (между точками)		< 0,001	< 0,001	
Группа пропофола (n = 17)				
Таурин, мкМ	до пережатия аорты	26 (24–29)	28 (23–32)	0,729
	после снятия зажима	20 (18–23)	22 (19–26)	0,010
p** (между точками)		< 0,001	< 0,001	
Цистеин, мкМ	до пережатия аорты	201 (174–227)	199 (165–219)	0,427
	после снятия зажима	238 (217–258)	212 (205–261)	0,042
p** (между точками)		< 0,001	0,009	

Примечание: p – значение достоверности изменений показателей, полученное методом Вилкоксона; p* – между разными бассейнами, p** – между разными этапами

в нервной системе может развиваться быстрее, чем в других органах и тканях. В этом, вероятно, и кроется причина того, что в наших наблюдениях степень повышения уровня гомоцистеина в оттекающей от мозга крови оказалась выше, чем в общем кровотоке.

Отмечено нами и различие в интенсивности прироста уровня гомоцистеина в зависимости от использованного анестетика. Обратило на себя внимание то, что, несмотря на самое значительное снижение уровня метионина в группе № 3 (пропофол), повышение в крови концентрации гомоцистеина у включенных в нее пациентов было минимальным. Это может быть объяснено либо большой активностью процесса реметилирования, в ходе которого гомоцистеин вновь превращается в метионин, либо активизацией других механизмов эндогенной инактивации гомоцистеина. Как уже отмечалось, один из таких механизмов заключается в его транссульфурировании с образованием цистеина, последующее окисление которого ведет к появлению таурина. Эти реакции характерны для большинства тканей, за исключением головного мозга. Поэтому и в наших наблюдениях уровень цистеина в крови, забранной из общего кровотока, оказался выше, чем в яремной вене.

Повышение уровня цистеина после снятия зажима с аорты мы отметили во всех исследовательских

группах. Вместе с тем происходило это неодинаково: в 1-й группе (десфлуран) в крови, взятой из яремной вены, оно было примерно на 10%, во 2-й группе (севофлуран) – на 18%, а в 3-й (пропофол) – на 6,5%. Повышения концентрации таурина ни в одной из групп не обнаружено.

Таким образом, можно предположить, что незначительное повышение уровня гомоцистеина при использовании пропофола связано не столько с активизацией цистатионинового пути выведения гомоцистеина, сколько с потреблением его в процессе реметилирования для восполнения запасов интенсивно расходуемого метионина.

При использовании ингаляционных анестетиков цистатиониновый путь метаболизации гомоцистеина оказался более актуальным – степень прироста цистеина у пациентов первых двух групп оказалась выше, чем в группе № 3. Можно предположить, что менее интенсивное потребление метионина у этих пациентов не требовало значительного усиления реметилирования, поэтому для инактивации гомоцистеина были более активно задействованы процессы транссульфурирования.

У нас недостаточно данных, чтобы полноценно судить о причине различий в степени потребления метионина при разных методиках анестезии. С од-

ной стороны, несмотря на стандартизацию критериев формирования групп, это может быть обусловлено различием в интенсивности повреждающих факторов ИК или повышенной восприимчивостью к ним мозговых клеток пациентов 3-й группы, с другой – нельзя игнорировать и возможность наличия у примененных анестетиков неодинаковой способности обеспечивать защиту от факторов агрессии. Реакции метилирования всегда сопровождают восстановительные процессы в тканях, причем в нервной системе особенно интенсивно. Поэтому можно предположить, что уменьшенное потребление метионина во время ингаляционной анестезии связано с меньшим запросом клеток мозга на поддержание их деятельности, а это может быть следствием цитопротекторного действия данных анестетиков.

Полученная информация нам представляется весьма любопытной, поскольку она позволяет расширить спектр подходов к разработке стратегии

предупреждения делирия и когнитивных нарушений у пациентов в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Процесс ИК сопровождается снижением уровня метионина и повышением уровня гомоцистеина в крови.

2. При использовании пропофола, десфлурана и севофлурана процессы деметилирования/реметилирования протекают с неодинаковой интенсивностью. Наиболее выраженное снижение уровня метионина имеет место при анестезии пропофолом.

3. Процесс реметилирования гомоцистеина в метионин более активно реализуется при анестезии пропофолом, а не при использовании ингаляционных анестетиков, что может указывать на наличие у десфлурана и севофлурана цитопротективных свойств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Профилактика, диагностика и лечение когнитивных расстройств, связанных с анестезией, в послеоперационном периоде», № государственной регистрации АААА-А18-118102590054-0.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests. The work was performed as a part of the state assignment on Prevention, Diagnosis and Treatment of Cognitive Disorders Associated with Anesthesia in the Post-operative Period, State Registration no. АААА-А18-118102590054-0.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жлоба А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии // Клинико-лабораторный консилуим. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 49–60. https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/Kliniko-lab_konsil/2009/klk1262009.pdf.
2. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Полушин Ю. С. Уровень гомоаргинина и баланс метионин-гомоцистеин у пациентов с ишемической болезнью сердца // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 9. – С. 516–524. <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2019/issue-9/1881-uroven-gomoarginina-i-balans-metionin-gomocistein-u-pacientov-s-ishemicheskoy-bolezn-yu-serdca/>
3. Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 23–31. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31>.
4. Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 3. – С. 221–227. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-036>.
5. Полушин А. Ю., Одинак М. М., Янишевский С. Н. и др. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 89–94.
6. Полушин Ю. С., Молчан Н. С., Жлоба А. А. и др. Доперфузионный уровень лактата и лактат-пироватного соотношения как критерий прогноза развития постперфузионной сердечной недостаточности при операции ревазуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 19–28. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-19-28>.
7. Alam A., Hana Z., Jin Z. et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment // E. BioMedicine. – 2018. – Vol. 37. – P. 547–556. <https://doi:10.1016/j.ebiom.2018.10.021>.
8. Avidan M. S., Evers A. S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 255–258. <https://doi:10.1097/ALN.0000000000000958>.

REFERENCES

1. Zhloba A.A. Laboratory diagnosis in hyperhomocysteinemia. *Kliniko-laboratory Konsilium*, 2009, vol. 26, no. 1, pp. 49–60. (In Russ.) https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/izdatelstvo/Kliniko-lab_konsil/2009/klk1262009.pdf.
2. Zhloba A.A., Subbotina T.F., Molchan N.S., Polushin Yu.S. Homocysteine level and methionine-homocysteine balance in patients with ischemic heart disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2019, vol. 64, no. 9, pp. 516–524. (In Russ.) <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2019/issue-9/1881-uroven-gomoarginina-i-balans-metionin-gomocistein-u-pacientov-s-ishemicheskoy-bolezn-yu-serdca/>
3. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31>
4. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2019, vol. 47, no. 3, pp. 221–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-036>.
5. Polushin A.Yu., Odinak M.M., Yanishevskiy S.N. et al. Hyperhomocysteinemia as predictor of stroke severity on background of extensive brain substance injury. *Vestnik Rossiiskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*, 2013, vol. 4, no. 4, pp. 89–94. (In Russ.)
6. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Pre-perfusion lactate level and lactate-pyruvate ratio as a prognostic criterion of development of post-perfusion cardiac failure during the myocardial revascularization surgery with the use of cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-19-28>.
7. Alam A., Hana Z., Jin Z. et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *E. BioMedicine*. 2018, vol. 37, pp. 547–556. <https://doi:10.1016/j.ebiom.2018.10.021>.
8. Avidan M.S., Evers A.S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 255–258. <https://doi:10.1097/ALN.0000000000000958>.

9. Dash P.K., Hergenroeder G.W., Jeter C.B. et al. Traumatic brain injury alters methionine metabolism: implications for pathophysiology // *Front. Syst. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 36. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00036>.
10. Dokkedal U., Hansen T.G., Rasmussen L.S. et al. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danish twins // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 312–321. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000957>.
11. Ekdahl C.T., Claassen J.H., Bonde S. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 11, № 23. – P. 13632–13637. <https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100>.
12. Gao J., Cahill C.M., Huang X. et al. S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 156–175. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0593-0>.
13. Goulart V.A.M., Sena M.M., Mendes T.O. et al. Amino acid biosignature in plasma among ischemic stroke subtypes // *BioMed. Res. Int.* 2019. – Article ID 8480468. <https://doi.org/10.1155/2019/8480468>.
14. Kabil O., Motl N., Banerjee R. H2S and its role in redox signaling // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1844, № 8. – P. 1355–1366. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.01.002>.
15. Karas K.N. S-Adenosyl Methionine in the therapy of depression and other psychiatric disorders // *Drug Dev. Res.* – 2016. – Vol. 77, № 7. – P. 346–356. <https://doi.org/10.1002/ddr.21345>.
16. Miller D., Lewis S.R., Pritchard M.W. et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 8. – CD012317. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012317.pub2>.
17. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction // *Lancet.* – 1998. – Vol. 21, № 351 (9106). – P. 857–861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07382-0).
18. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 18–30. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>.
19. Moretti R., Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 231. <https://doi.org/10.3390/ijms20010231>.
20. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 33, №1. – P. 101–108. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000812>.
21. Schraag S., Pradelli L., Alsaleh A.J.O. et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis // *BMC Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 162. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>.
22. Vizcaychipi M.P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature // *J. Intens. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 13. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2929-6>.
23. Xiao Y., Su X., Huang W et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.06.015>.
24. Yi P., Melnyk S., Pogribna M. et al. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 38. – P. 29318–29323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002725200>.
9. Dash P.K., Hergenroeder G.W., Jeter C.B. et al. Traumatic brain injury alters methionine metabolism: implications for pathophysiology. *Front. Syst. Neurosci.*, 2016, vol. 10, pp. 36. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00036>.
10. Dokkedal U., Hansen T.G., Rasmussen L.S. et al. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danish twins. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 312–321. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000957>.
11. Ekdahl C.T., Claassen J.H., Bonde S. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 11, no. 23, pp. 13632–13637. <https://doi.org/10.1073/pnas.2234031100>.
12. Gao J., Cahill C.M., Huang X. et al. S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life. *Neurotherapeutics*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 156–175. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0593-0>.
13. Goulart V.A.M., Sena M.M., Mendes T.O. et al. Amino acid biosignature in plasma among ischemic stroke subtypes. *BioMed. Res. Int.*, 2019, Article ID 8480468. <https://doi.org/10.1155/2019/8480468>.
14. Kabil O., Motl N., Banerjee R. H2S and its role in redox signaling. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1844, no. 8, pp. 1355–1366. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.01.002>.
15. Karas K.N. S-Adenosyl Methionine in the therapy of depression and other psychiatric disorders. *Drug Dev. Res.*, 2016, vol. 77, no. 7, pp. 346–356. <https://doi.org/10.1002/ddr.21345>.
16. Miller D., Lewis S.R., Pritchard M.W. et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018, vol. 8, CD012317. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012317.pub2>.
17. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet*, 1998, vol. 21, no. 351 (9106), pp. 857–861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07382-0).
18. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2008, vol. 108, no. 1, pp. 18–30. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e>.
19. Moretti R., Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 231. <https://doi.org/10.3390/ijms20010231>.
20. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2020, vol. 33, no. 1, pp. 101–108. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000812>.
21. Schraag S., Pradelli L., Alsaleh A.J.O. et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 162. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>.
22. Vizcaychipi M.P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature. *J. Intens. Crit. Care*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 13. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2929-6>.
23. Xiao Y., Su X., Huang W et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2015, vol. 67, pp. 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.06.015>.
24. Yi P., Melnyk S., Pogribna M. et al. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 38, pp. 29318–29323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002725200>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Полушин Юрий Сергеевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Yury S. Polushin
Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.

Субботина Татьяна Федоровна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимического мониторинга отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины.

<http://orcid.org/0000-0002-2278-8391>.

Молчан Николай Сергеевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

<https://orcid.org/0000-0002-8472-2048>.

Жлоба Александр Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины.

<http://orcid.org/0000-0003-0605-7617>.

Tatiana F. Subbotina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Biochemical Monitoring Laboratory of Biochemistry Department of Biomedicine Research Institute.

<http://orcid.org/0000-0002-2278-8391>.

Nikolay S. Molchan

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.

<https://orcid.org/0000-0002-8472-2048>.

Aleksandr A. Zhloba

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Biochemistry Department of Biomedicine Research Institute.

<http://orcid.org/0000-0003-0605-7617>.



Особенности работы с минимизированной системой для кардиopleгии у детей. Стендовое испытание

А. Б. НАУМОВ¹, Ю. С. ПОЛУШИН², Г. Г. ХУБУЛАВА², С. П. МАРЧЕНКО², О. Ю. ТЕРЕШЕНКО¹, Д. Ю. РОМАНОВСКИЙ³, А. В. БИРЮКОВ³

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

³ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

При обеспечении защиты миокарда во время операций на сердце принципиально важно четко соблюдать параметры проведения кардиopleгии. Эта задача реализуется посредством точного представления о свойствах компонентов экстракорпорального контура искусственного кровообращения.

Цель: разработать тестовую модель и с ее помощью оценить технические возможности кровяной кардиopleгической системы с уменьшенным объемом заполнения камеры теплообмена и системы доставки раствора к миокарду.

Материал и методы. Исследована тестовая модель неонатального контура искусственного кровообращения с использованием оксигенатора и кардиopleгической системы с объемом заполнения камеры теплообмена 7 мл с оценкой динамики давления и температуры в ключевых узлах экстракорпорального и кардиopleгического контура при изменении скорости работы насоса, температуры окружающей среды и жидкости в основном контуре.

Результаты. Данная модификация полностью обеспечивает широкий диапазон объемных скоростей жидкости. Поддержание избранного варианта кровяной кардиopleгии и безопасного давления внутри кардиopleгического контура обеспечивается при скорости перфузии до 350 мл/мин. Возможности кардиopleгического контура и системы доставки раствора при нормотермической циркуляции и температуре воздуха в операционной 23°C позволяют обеспечивать поддержание температуры раствора в пределах от 16 до 19°C. При охлаждении раствора в теплообменном устройстве до 4°C температура конечного кардиopleгического раствора обеспечивается в пределах 12–17°C, а при нормотермической перфузии, температуре воздуха в операционной 15°C и температуре раствора в камере теплообмена 4°C – в пределах 6–13°C. При перфузии в режиме умеренной гипотермии (32°C), температуре воздуха в операционной 15°C и температуре в камере теплообмена 4°C подача готового кардиopleгического раствора возможна с t от 5 до 9°C.

Выводы. Предложенная тестовая модель позволяет проводить исследования с целью получения дополнительных характеристик кардиopleгического контура.

Температура окружающего воздуха, скорость работы кардиopleгического насоса и температура жидкости в основном контуре являются основными факторами, влияющими на температуру конечного кардиopleгического раствора.

При использовании исследованного варианта сборки кардиopleгического контура поддержание избранного варианта кровяной кардиopleгии и безопасного давления внутри кардиopleгического контура обеспечивается при скорости перфузии до 350 мл/мин.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, кардиopleгия

Для цитирования: Наумов А. Б., Полушин Ю. С., Хубулава Г. Г., Марченко С. П., Терешенко О. Ю., Романовский Д. Ю., Бирюков А. В. Особенности работы с минимизированной системой для кардиopleгии у детей. Стендовое испытание // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 69-77. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-69-77

Specific parameters of operation of the minimized system for cardioplegia in children. Bench test

А. В. НАУМОВ¹, Ю. С. ПОЛУШИН², Г. Г. ХУБУЛАВА², С. П. МАРЧЕНКО², О. Ю. ТЕРЕШЕНКО¹, Д. Ю. РОМАНОВСКИЙ³, А. В. БИРЮКОВ³

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

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

³S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

It is very important to observe all the parameters of cardioplegia when protecting myocardium during cardiac surgery. To perform this task, it is necessary to have clear understanding of properties of the elements of the extracorporeal circuit of cardiopulmonary bypass.

The objective: to develop a test model and using it to evaluate technical capabilities of blood cardioplegic system reducing the filling volume of the heat exchange chamber and the system supplying solution to the myocardium.

Subjects and methods. A model of a neonatal cardiopulmonary bypass circuit was tested, it included an oxygenator and the cardioplegic system with a 7-ml heat exchange chamber; changes in the pressure and temperature in key nodes of the extracorporeal and cardioplegic circuits were assessed when the pump velocity, ambient temperature and fluid temperature in the main circuit were changed.

Results. This modification provides a wide range of liquid volumetric velocities. Maintaining the selected variant of blood cardioplegia and safe pressure within the cardioplegic circuit is ensured at the perfusion rate of up to 350 ml/min. With normothermic circulation and air temperature in the operating room of 23°C, parameters of the cardioplegic circuit and solution delivery system allows maintaining the solution temperature within the range from 16 to 19°C. When the solution is cooled in a heat exchanger down to 4°C, the temperature of the final cardioplegic solution is maintained within 12-17°C; and with normothermic perfusion, air temperature in the operating room of 15°C and the solution temperature in the heat exchange chamber of 4°C, the temperature of the final cardioplegic solution can be within 6–13°C. With perfusion in the mode of moderate hypothermia (32°C), air temperature in the operating room 15°C and temperature in the heat exchange chamber 4°C, the final cardioplegic solution can be delivered at the temperature from 5 to 9°C.

Conclusions. The proposed test model allows investigating aimed to find out additional characteristics of the cardioplegic circuit.

Ambient air temperature, cardioplegic pump velocity and main circuit fluid temperature are the main factors influencing the final cardioplegic solution temperature.

When using the studied variant of the cardioplegic circuit assembly, the maintenance of the selected variant of blood cardioplegia and safe pressure inside the cardioplegic circuit are ensured at a perfusion rate of up to 350 ml/min.

Key words: cardiopulmonary bypass, cardioplegia

For citations: Naumov A. B., Polushin Yu. S., Khubulava G. G., Marchenko S. P., Tereshenko O. Yu., Romanovskiy D. Yu., Biryukov A. V. Specific parameters of operation of the minimized system for cardioplegia in children. Bench test. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 69-77. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-69-77

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Aleksey B. Naumov
Email: naumov99@gmail.com

Искусственное кровообращение (ИК) используется более 60 лет при вмешательствах по поводу врожденных пороков сердца у новорожденных, детей и взрослых [1, 3, 9, 12, 21]. Методика проведения кардиоплегии и способы доставки кардиоплегического раствора на основе крови считаются важнейшими в сфере ИК [4, 5, 23]. Для удовлетворения технических требований к кардиоплегии разработано и внедрено много различных систем для теплообмена [24, 29, 30] и доставки кардиоплегического раствора [8, 13, 16, 18]. Основная задача стратегии совершенствования экстракорпоральных контуров в настоящее время предусматривает минимизацию всех его структурных элементов с сокращением общей длины контура и площади контакта крови с чужеродной поверхностью [27, 28] для уменьшения отрицательных свойств ИК [6, 14, 17, 20, 25, 31]. В ряде исследований подчеркивается важность контроля давления крови как в самом контуре кардиоплегической системы, так и в дистальной его части, непосредственно на канюле, при введении ее в коронарные артерии [11, 15, 22, 26]. Конечная температура кардиоплегического раствора также относится к наиболее критическим параметрам при защите миокарда [1, 10].

Методология выполнения кровяной кардиоплегии подразумевает три температурных варианта: холодовой (менее 20°C), тепловатый (20–30°C) и тепловой (30–37°C) [10]. В литературе вопрос об оптимальном температурном режиме защиты миокарда активно дискутируется, выбор зависит от клинической ситуации и предпочтений хирурга [2, 7, 11, 19]. Однако на практике при обеспечении защиты миокарда принципиально важно просто четко выдерживать заранее согласованные параметры проведения кардиоплегии. Для реализации этой задачи важна точная информация о свойствах используемых компонентов экстракорпорального контура ИК.

Цель: разработать тестовую модель и с ее помощью оценить технические возможности кровяной кардиоплегической системы с уменьшенным объемом заполнения камеры теплообмена и системы доставки раствора к миокарду.

Материал и методы

Собрана тестовая модель неонатального контура ИК на основе оксигенатора FX05 (Terumo)

и кардиоплегической системы Sarns Conducer (Terumo) с объемом заполнения камеры теплообмена 7 мл [8, 20]. Испытания системы осуществляли на аппарате ИК HL-20 (Maquet). Оценивали изменения давления в разных ключевых узлах кардиоплегического контура (КП). Для этого кардиоплегическая система была собрана в модели замкнутого неонатального контура ИК. Для обеспечения полной замкнутости системы магистраль кристаллоидной части кардиоплегической системы соединяли с основным контуром перфузии на выходе из оксигенатора, поэтому в ходе работы необходимый объем жидкости поступал из контура с такой же температурой, какая была в основном контуре. Магистраль доставки конечного кардиоплегического раствора была реализована с помощью удлинительной линии B|Braun с внутренним диаметром 3,0 мм и замкнута в контур посредством разъемов Luer-Lock. Соотношение работы кровяного и кристаллоидного насосов кардиоплегической системы составляло 1 : 4.

Измерения давления выполняли: в аортальной магистрали (рис. 1) на выходе из оксигенатора (P1); на входе в КП контур (P2); на выходе из КП контура (P3); на выходе из магистрали доставки (условно на кардиоплегической канюле) – P4. Измеряли: температуру воздуха в операционной (T1); температуру на выходе из оксигенатора в аортальной магистрали (T2); температуру на выходе из теплообменного устройства кардиоплегической системы (T3); температуру на выходе из магистрали доставки раствора (T4).

Венозным регулируемым зажимом давление в петле артериальная магистраль – венозная магистраль установлено на уровне 80 мм рт. ст. В качестве прайма контура ИК использован 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Измерение давления выполняли симультанно после каждого шага изменения скорости кардиоплегического насоса. Исследование выполняли в следующей последовательности: 1) устанавливали скорость основного насоса 1 л/мин; скорость насоса в ходе всего исследования не изменяли; 2) регистрировали исходные показатели датчиков давления; 3) изменяли скорость кардиоплегического насоса с шагом в 100 мл; 4) экспозиция в течение 1 мин; 5) регистрация значений от датчиков давления. В дальнейшем циклично повто-

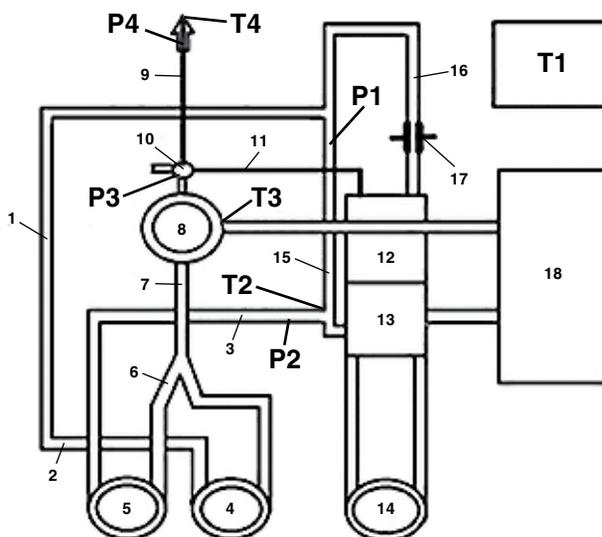


Рис. 1. Схема контура и точки измерения давления и температуры в модели
 1 – кардиоплегический раствор (условно); 2 – магистраль забора кардиоплегического раствора;
 3 – магистраль забора оксигенированной крови; 4 – насос регулировки подачи кардиоплегического раствора;
 5 – насос регулировки забора оксигенированной крови; 6 – коннектор-тройник; 7 – магистраль доставки раствора в теплообменное устройство; 8 – теплообменное устройство; 9 – магистраль доставки конечной смеси кардиоплегического раствора; 10 – трехходовый краник; 11 – магистраль отвода воздуха/линия измерения давления; 12 – кардиотомный резервуар; 13 – оксигенатор; 14 – насос основного контура ИК; 15 – артериальная магистраль; 16 – венозная магистраль; 17 – магистральный венозный зажим; 18 – терморегулирующее устройство;
 P1 – давление в аортальной магистрали при выходе из оксигенатора; P2 – давление на входе в КП контур; P3 – давление на выходе из КП контура; P4 – давление на выходе из КП магистрали (на КП канюле);
 T1 – температура окружающей среды (операционной); T2 – температура в аортальной магистрали основного контура ИК; T3 – температура в теплообменном устройстве кардиоплегической системы; T4 – температура конечного кардиоплегического раствора

Fig. 1. Circuit layout and points for measuring pressure and temperature in the model
 1 – cardioplegic solution (provisionally); 2 – line of intake of cardioplegic solution; 3 – line for collection of oxygenated blood;
 4 – pump for regulating the delivery of cardioplegic solution; 5 – pump for regulating oxygenated blood intake; 6 – tee connector;
 7 – line for delivery of the solution to the heat exchanger; 8 – heat exchanger; 9 – delivery line of the final mixture of cardioplegic solution;
 10 – three-way cock; 11 – air outlet line/pressure measurement line; 12 – cardiotomy reservoir; 13 – oxygenator;
 14 – pump of the main circuit of cardiopulmonary bypass; 15 – arterial line; 16 – venous line; 17 – main venous clamp; 18 – thermostatic device;
 P1 – pressure in the aortic line at the oxygenator outlet; P2 – pressure at the inlet cardioplegic circuit; P3 – pressure at the outlet cardioplegic circuit;
 P4 – pressure at the outlet cardioplegic circuit line (on the cardioplegic circuit cannula); T1 – ambient temperature (operating room);
 T2 – temperature in the aortic line of the main circuit of cardiopulmonary bypass; T3 – temperature in the heat exchanger of the cardioplegic system;
 T4 – temperature of the final cardioplegic solution.

ряли пункты 3, 4, 5 до достижения скорости кардиоплегического насоса 800 мл/мин.

Температуру конечного кардиоплегического раствора регистрировали в трех режимах, установленных на терморегулирующем устройстве: 20; 10; 4°С. Измерения выполнялись при температуре в операционной 23 и 15°С и при температуре раствора основного контура ИК 37,0 и 32,0°С. При исследовании температуры конечного кардиоплегического раствора в выбранном режиме последовательно изменяли скорость кардиоплегического насоса с шагом в 100 мл. Скорость основного насоса оставалась постоянной – 1 л/мин. Исследование выполняли в следующей последовательности: 1) изменение скорости кардиоплегического насоса; 2) экспозиция в течение 2 мин; 3) коррекция температуры прайма основного контура до 37°С; 4) экспозиция 2 мин; 5) регистрация значений от температурных датчиков.

Результаты

Изменение давлений в ключевых узлах экстракорпорального контура и системы кровяной кардиоплегии. В ходе исследования собранная модель контура и кардиоплегической системы работали стабильно, дефектов работы отдельных компонентов системы не выявлено.

Как видно из рис. 2, давление в аортальной магистрали (P1) увеличивалось на 15–20 мм рт. ст. от исходного уровня лишь при увеличении скорости кардиоплегического насоса более 600 мл/мин. Давление на входе в кардиоплегическую систему (перед кардиоплегическим насосом – P2) с увеличением скорости кардиоплегического насоса постепенно уменьшалось вплоть до отрицательных значений. Давление непосредственно на выходе из теплообменного устройства (на входе в магистраль доставки – P3) постепенно увеличивалось пропор-

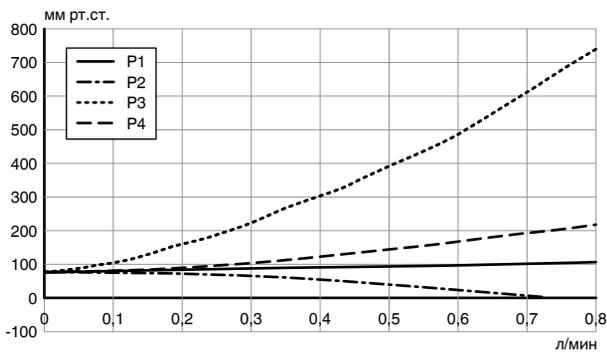


Рис. 2. Динамика изменения давления на различных участках основного и кардиоплегического контуров в зависимости от изменения скорости работы кардиоплегического насоса

Fig. 2. Changes in the pressure at different parts of the main and cardioplegic circuits depending on the change of cardioplegic pump velocity

ционально увеличению скорости кардиоплегического насоса. На выходе из магистрали доставки готового кардиоплегического раствора (P4) давление оставалось постоянным до достижения скорости 250 мл/мин, в дальнейшем начинало расти с шагом 6–10 мм рт. ст./100 мл/мин при увеличении скорости насоса на каждые 100 мл/мин. При скорости роликового насоса от 300 до 800 мл/мин скорость нарастания давления постепенно увеличивалась от 16 до 30 мм рт. ст./100 мл/мин.

При скорости кардиоплегического насоса 400 мл/мин достигнуто давление в 304 мм рт. ст. непосредственно в теплообменном устройстве кардиоплегической системы. При этом градиент на магистрали конечного кардиоплегического раствора составил 179 мм рт. ст.

При скорости 800 мл/мин достигнуто максимальное давление 741 мм с градиентом на магистрали 522 мм рт. ст. При работе на основных неонатальных и педиатрических режимах в диапазоне скоростей от 0,03 до 200 мл/мин увеличение давления в теплообменном устройстве носило плавный прогнозируемый характер с максимальным значением до 160 мм рт. ст. и градиентом на магистрали от 5 до 40 мм рт. ст.

Изменения температуры кардиоплегического раствора при температуре воздуха в операционной 23°C

В режиме тепловатой кардиоплегии (температура жидкости в теплообменном устройстве 20°C) зафиксировано, что при скорости кардиоплегического насоса менее 0,25 л/мин температура конечного кардиоплегического раствора оставалась постоянной и составляла 21°C. Градиент температуры воздуха в операционной с готовым кардиоплегическим раствором оставался постоянным и составлял 1–2°C. При увеличении скорости кардиоплегического насоса наблюдалось постепенное нарастание температуры до 23°C, а разница между температурой кардиоплегического раствора и рас-

творя в аортальной магистрали снижалась до 14°C. Относительно окружающей температуры градиент с кардиоплегическим раствором составил 1°C (рис. 3).

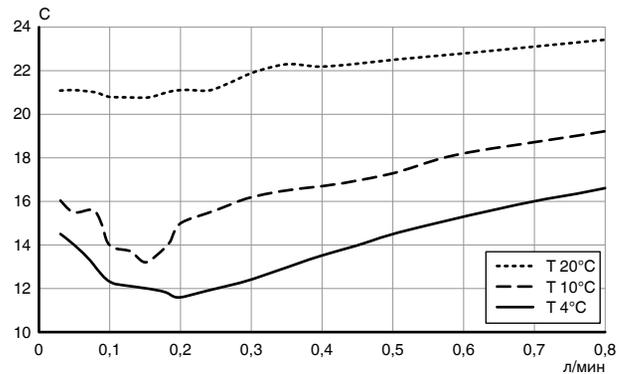


Рис. 3. Динамика изменения температуры конечного кардиоплегического раствора, охлаждаемого термостатом до 20°C при температуре окружающей воздуха 23°C и температуре прайма основного контура 37°C

Fig. 3. Changes in the temperature of the final cardioplegic solution cooled by a thermostat down to 20°C at an ambient temperature of 23°C and a prime temperature of the main circuit of 37°C

В режиме холодной кардиоплегии (температура жидкости в теплообменном устройстве 10°C) температура конечного кардиоплегического раствора, измеренная при низких скоростях кардиоплегического насоса (до 0,05 л/мин), составила 16–15°C с «аортокардиоплегическим градиентом» по температуре в 21°C и градиентом с окружающим воздухом в 7°C. Наименьшее значение температуры кардиоплегического раствора достигнуто при скорости насоса 0,15 л/мин и составляло 13°C. При этом «аортокардиоплегический градиент» был 24°C, а градиент с температурой воздуха в операционной составил 10°C. Пошаговое увеличение скорости кардиоплегического насоса до 0,8 л/мин приводило к постепенному увеличению температуры кардиоплегического раствора и составляло 19°C при максимальной скорости. Это сопровождалось уменьшением «аортокардиоплегического градиента» до 18°C и формированием температурного градиента с воздухом в операционной в 4°C.

В режиме холодной кардиоплегии с еще более низкой температурой жидкости в теплообменном устройстве (4°C) при скорости насоса 0,03 л/мин зарегистрирована температура кардиоплегического раствора 14°C. При увеличении скорости КП насоса с 0,03 до 0,2 л/мин температура конечного раствора снижалась до 12°C. В этот период наблюдалось увеличение «аортокардиоплегического градиента» по температуре с 22 до 26°C. Разница температуры окружающего воздуха с готовым кардиоплегическим раствором на этом этапе составляла от 8 до 12°C. Далее, при увеличении скорости насоса выше 0,2 л/мин, отмечалось нарастание

температуры с максимальным зарегистрированным значением 17°C при максимальной работе насоса 0,8 л/мин.

Изменения температуры кардиоплегического раствора при температуре воздуха в операционной 15°C

При установленной температуре в теплообменном устройстве кардиоплегической системы, равной 10°C, и температуре прайма 37°C температура конечного КП раствора оставалась постоянной и составляла 10°C до увеличения скорости КП насоса до 0,3 л/мин. «Аортокардиоплегический градиент» по температуре зафиксирован в 27°C, а градиент с окружающим воздухом – в 5°C. При дальнейшем увеличении потока выше 0,3 л/мин температура конечного раствора имела тенденцию к увеличению и при скорости насоса 0,7 л/мин составляла 13°C с градиентом раствора в аорте в 24°C и операционного воздуха – 2°C.

В режиме охлаждения жидкости в теплообменном устройстве кардиоплегической системы до 4°C и поддержании температуры в основном контуре 37°C температура, измеренная на начальных этапах исследования при низких скоростях КП насоса (до 0,05 л/мин), составляла 9–7°C. На этом этапе «аортокардиоплегический градиент» по температуре составлял от 28 до 30°C. Разница температуры окружающего воздуха с готовым кардиоплегическим раствором составляла от 6 до 8°C. По мере увеличения скорости насоса отмечено снижение температуры до минимального значения 6°C (при скорости насоса 0,1 л/мин). «Аортокардиоплегический градиент» был равен 31°C, а градиент с окружающим воздухом – 9°C. При дальнейшем увеличении скорости выше 0,1 л/мин температура постепенно увеличивалась и при максимальной скорости насоса 0,7 л/мин составляла 13°C.

При температуре жидкости в теплообменном устройстве 10°C и температуре прайма 32°C температура конечного кардиоплегического раствора оставалась постоянной в пределах 10°C до увеличения скорости КП насоса до 0,5 л/мин. При дальнейшем увеличении потока выше 0,5 л/мин зарегистрированная температура постепенно увеличивалась и при максимальной скорости кардиоплегического насоса 0,7 л/мин составляла 13°C.

При установленной температуре жидкости в теплообменном устройстве в 4°C и температуре прайма 32°C температура, измеренная при низких скоростях кардиоплегического насоса (от 0,03 до 0,05 л/мин), составляла 8–6°C с «аортокардиоплегическим градиентом» по температуре в 24–26°C и градиентом с окружающим воздухом в 7–9°C. По мере увеличения скорости насоса отмечалось снижение температуры до минимально наблюдаемого значения в 5°C, которое фиксировали при скорости потока в диапазоне от 0,1 до 0,25 л/мин. При дальнейшем увеличении скорости кардиоплегического раствора температура постепенно повышалась и при 0,7 л/мин составляла 10°C.

Обсуждение

Оценка полученных результатов показала, что увеличение давления в аортальной магистрали (P1) зафиксировано только при увеличении скорости кардиоплегического насоса более 600 мл/мин. В то же время по мере увеличения скорости кардиоплегического насоса давление *перед ним* (P2) прогрессивно уменьшалось и при достижении скорости 800 мл/мин достигало отрицательных значений. Увеличение скорости более 800 мл/мин сопровождалось дальнейшим снижением давления и появлением пузырьков воздуха в кардиоплегической системе. Данное обстоятельство связано с выравниванием скоростей потока между насосом кардиоплегии и насосом основного контура ИК.

Увеличение давления в теплообменном устройстве перед линией доставки конечного кардиоплегического раствора (P3) увеличивалось соразмерно скорости насоса и при достижении 400 мл/мин превышало 300 мм рт. ст. Такое увеличение давления было обусловлено применением магистрали доставки раствора, предназначенной для работы в неонатальном режиме. В нашем исследовании мы не тестировали изменения давления в контуре со стандартной «взрослой» магистралью, однако очевидно, что применение магистрали большего диаметра может позволить применять более высокие скорости кардиоплегического насоса с давлением в теплообменной камере менее 300 мм рт. ст.

При скорости потока менее 150 мл/мин давление на выходе магистрали (P4) составляло от 76 до 86 мм рт. ст., что является безопасным уровнем для проведения сеансов кардиоплегии у новорожденных и детей грудного возраста. В целом при потоке кардиоплегического раствора до 250 мл давление на выходе линии доставки увеличивалось незначительно. Данное обстоятельство объясняется небольшим просветом линии подачи кардиоплегического раствора, используемого в неонатальном контуре. Следовательно, при проведении сеансов кардиоплегии с потоком более 350–400 мл необходимо применение магистрали с большим диаметром.

Исследование изменений температуры конечного кардиоплегического раствора показало, что при температуре в операционной 23°C и температуре прайма основного контура 37°C значения фактической температуры конечного кардиоплегического раствора максимально приближались к заданным значениям лишь в ограниченном диапазоне скоростей КП-насоса: от 0,03 до 0,25 л/мин при поддержании 20°C в теплообменном устройстве; 0,10–0,18 л/мин при 10°C и 0,13–0,25 л/мин при 4°C. В дальнейшем при увеличении скорости насоса выше 0,2 л/мин зафиксировано постепенное повышение температуры конечного кардиоплегического раствора.

Согласно результатам исследований, при первоначально заданных условиях (температура операционной 23°C, температура прайма основного контура ИК 37°C) и температурных режимах холодовой кардио-

плегии (4°C, 10°C) полученные фактические данные не достигали заданных значений ни в одном из скоростных диапазонов. Таким образом, выявлено, что температура конечного раствора была выше, чем в теплообменном устройстве. Вероятно, эти наблюдения связаны с согреванием жидкости за время прохождения по магистрали доставки КП-раствора. Результаты исследования также показали, что при увеличении скорости потока более 0,2 л/мин отмечается постепенное увеличение температуры конечного раствора. Это обстоятельство, вероятно, связано с конструктивными возможностями камеры теплообменника. Кроме того, отмечено, что применение низких потоков холодной кардиopleгии приводит к увеличению температуры раствора на выходе магистрали, что, по нашему мнению, связано с более быстрым согреванием медленно движущейся жидкости в линии доставки КП-раствора. На втором этапе исследования изменены условия внешней среды: температура операционной снижена до 15°C. Температура прайма оставалась прежней – 37°C (нормотермия), а в дальнейшем снижена до 32°C (поверхностная гипотермия). Исследование проводилось в двух температурных режимах холодной кардиopleгии: 10 и 4°C. Как видно из представленного графика (рис. 4), в температурном режиме 10°C при температуре прайма 37 и 32°C температура конечного кардиopleгического раствора соответствовала 10°C при более широком диапазоне скоростей по сравнению с результатами первого этапа: 0,08–0,30 и 0,08–0,50 л/мин. Эти значения соответствовали скорости подачи раствора при проведении сеансов кардиopleгии у детей старшей возрастной категории и взрослых. Минимальный поток раствора, при котором фактические температурные данные максимально соответствовали установленным в 4°C, составил 80 мл/мин. При потоке *ниже 80 мл/мин* отмечалось повышение температуры на выходе из кардиopleгической магистрали. Это особенно актуально для доставки кардиopleгического раствора с небольшим

потоком у маленьких детей (менее 100 мл/мин), когда внешняя температура может исказить ожидаемые параметры [32].

В данной работе мы постарались смоделировать максимально приближенную к реальным клиническим условиям конструкцию не только контура, но и кардиopleгической системы, чтобы можно было получить характеристики получаемого конечного кардиopleгического раствора с учетом комплексного температурного воздействия на него как внешней среды, так и смешивания с раствором из основного контура. В исследованиях, посвященных тестовым испытаниям подобных устройств, обычно отражаются только результаты, связанные непосредственно с кондуктором, и не учитываются влияние внешних факторов, изменения скорости подачи раствора, скорости основного потока и влияния теплоотдачи дополнительных элементов конструкции [16, 20, 32]. В то же время очевидно, что на практике при техническом исполнении кровяной кардиopleгии с применением теплообменного устройства эти факторы должны обязательно приниматься во внимание.

Примененный нами подход в целом направлен на расширение объективного представления о параметрах кардиopleгии при различных режимах работы. Мы полагаем, что при проведении ИК полученные результаты позволят более точно оценивать возможности применяемого устройства. В то же время мы понимаем, что использованная нами в тестовом исследовании модель контура также имеет определенные ограничения. Полагаем, что полная замкнутость контура и, в частности, отбор кристаллоидной части раствора от основного потока, имеющего температуру 32–37°C, может приводить к некоторому завышению показателей температуры конечного кардиopleгического раствора, тогда как в рутинной работе температура кристаллоидной части раствора соответствовала бы температуре воздуха в операционной. Такая методика ставит более жесткие условия теста для теплообменного устройства, но устанавливает для него определенные «стандартные» условия, что при испытаниях позволяет выяснить технические возможности кондуктора по обеспечению необходимой температуры конечного кардиopleгического раствора.

Таким образом, исследование выявило влияние внешних факторов на изменение конечной температуры готового кардиopleгического раствора в изучаемом контуре. Показано, что среди них ключевыми являлись показатели температуры жидкости в основном потоке, а также окружающей среды и скорость жидкости в кардиopleгической системе. Однако, несмотря на выявленные температурные сдвиги, значения температуры конечного раствора не выходили за рамки выполняемого метода кардиopleгии.

Оценка свойств исследуемого контура кардиopleгической системы показала, что данная модификация полностью обеспечивает широкий диапазон объемных скоростей жидкости. Результаты тестов дают представление, что в предлагаемой схеме сбор-

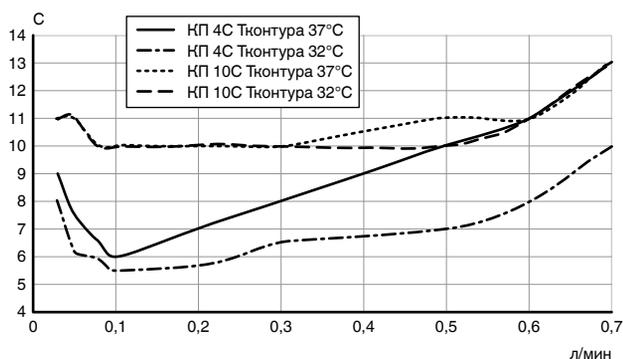


Рис. 4. Динамика изменения температуры конечного кардиopleгического раствора, охлаждаемого термостатом до 10 и 4°C при температуре окружающей среды 15°C и температуры прайма основного контура 37 и 32°C

Fig. 4. Changes in the temperature of the final cardioplegic solution cooled by a thermostat down to 10 and 4°C at an ambient temperature of 15°C and a prime temperature of the main circuit of 37 and 32°C

ки контура пределы безопасной работы обеспечиваются при диапазоне скоростей кардиоплегического насоса от 0 до 350 мл/мин, при которых давление в КП не превышает 300 мм рт. ст.

Выводы

1. Предложенная тестовая модель позволяет проводить исследования с целью получения дополнительных характеристик КП.

2. Температура окружающего воздуха, скорость работы кардиоплегического насоса и температура жидкости в основном контуре являются основными факторами, влияющими на температуру конечного кардиоплегического раствора.

3. При использовании исследованного варианта сборки КП поддержание избранного варианта кровяной кардиopleгии и безопасного давления внутри КП обеспечивается при скорости перфузии до 350 мл/мин.

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. Бунятян А. А., Шабалкин Б. В., Мещеряков А. В. и др. Оптимальный температурный режим миокарда во время кардиopleгии при операциях на открытом сердце // *Анест. и реаниматол.* – 1985. – № 4. – С. 10–12.
2. Максименко В. Б. Кардионастезиология, искусственное кровообращение, защита миокарда. – Киев: Книга плюс, 2007. – 243 с.
3. Меньшугин И. Н. Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока: рук. для врачей. – СПб.: Спец. лит, 1998. – 127 с.
4. Романовский Д. Ю. Патологическая оценка методов защиты миокарда при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 180 с.
5. Хубулава Г. Г., Марченко С. П., Наумов А. Б. и др. Модифицированная методика комбинированной кристаллоидно-кровяной кардиopleгии с уменьшенным объемом заполнения системы доставки для хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей // *Детские болезни сердца и сосудов.* – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 5–15. doi:10.24022/1810-0686-2019-16-1-5-15.
6. Хубулава Г. Г., Журавлев В. П., Бирюков А. В. и др. Способ защиты миокарда при операциях на сердце // Патент на изобретение № 2335290 от 10.10.2008 г. – 8 с.
7. Хубулава Г. Г., Журавлев В. П., Бирюков А. В. и др. Сравнительная оценка методов защиты миокарда при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // *Кардиология и серд.-сосуд. хирургия.* – 2009. – № 1. – С. 51–55.
8. Хубулава Г. Г., Марченко С. П., Наумов А. Б. и др. Способ комбинированной защиты миокарда и устройство для выполнения кровяной холодной кардиopleгии при операциях на сердце у новорожденных и детей грудного возраста. Патент на изобретение RU 2706017 C1. 2019. – 32. – С. 1–11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41363836>.
9. Хубулава Г. Г., Романовский Д. Ю., Бирюков А. В. и др. Искусственное кровообращение и защита миокарда при операциях на сердце. – СПб., 2019. – 168 с.
10. Хубулава Г. Г., Шихвердиев Н. Н., Пайвин А. А. и др. Защита миокарда при операциях на сердце. – Санкт-Петербург: ДИТОН, 2013. – 144 с.
11. Шестакова Л. Г., Островский Ю. П. Защита миокарда // *Хирургия сердца.* – Минск, 1999. – 394 с.
12. Allen B. S., Barth M. J., Ilbawi M. N. Pediatric myocardial protection: an overview // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* – 2001. – Vol. 13, № 1. – P. 56–72.
13. Barthelmy R., Barthelmy R., Chauveau N. Evaluation of extracorporeal blood heat exchanger devices // *J. Extra-Corporeal Technol.* – 1990. – Vol. 22 – P. 67–68.
14. Boettcher W., Merkle F., Koster A. et al. Safe minimization of cardiopulmonary bypass circuit volume for complex cardiac surgery in a 3.7 kg neonate // *Perfusion* – 2003. – Vol. 18, № 6. – P. 377–379.
15. Buckberg G. D., Beyersdorf F., Kato N. S. Technical considerations and logic of antegrade and retrograde blood cardioplegic delivery // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg* – 1993. – Vol. 5 – P. 125–133.

REFERENCES

1. Bunyatyan A.A., Shabalkin B.V., Mescheryakov A.V. et al. Optimal temperature regimen of the myocardium during cardioplegia in open heart surgery. *Anast. i Reanimatol.*, 1985, no. 4, pp. 10-12. (In Russ.)
2. Maksimenko V.B. *Kardionesteziologiya, iskusstvennoye krovoobrascheniye, zashchita miokarda.* [Cardioanesthesiology, cardiopulmonary bypass, and myocardial protection]. Kiev, Kniga PlusPubl., 2007, 243 p.
3. Menshugin I.N. *Iskusstvennoye krovoobrascheniye u detey v usloviyakh ganglionarnoy blokady i pulsiruyushchego potoka: ruk. dlya vrachey.* [Artificial blood circulation in children under conditions of ganglionic blockade and pulsating flow. Guidelines]. St. Petersburg, Spets. Lit. Publ., 1998, 127 p.
4. Romanovskiy D.Yu. *Patofiziologicheskaya otsenka metodov zashchity miokarda pri operatsiyakh koronarnogo shuntirovaniya v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrascheniya. Dis. kand. med. nauk.* [Pathophysiological assessment of myocardial protection methods during coronary artery bypass grafting operations under cardiopulmonary bypass. Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2004, 180 p.
5. Khubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B. et al. The modified method of combined crystalloid-blood cardioplegia with reduced filling volume of the delivery system for surgical management of congenital heart defects in children. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.) doi: 10.24022/1810-0686-2019-16-1-5-15.
6. Khubulava G.G., Zhuravlev V.P., Biryukov A.V. et al. *Sposob zashchity miokarda pri operatsiyakh na serdtse.* [The method of the myocardial protection during cardiac surgery]. Patent RUS 2335290 as of 10.10.2008, 8 p.
7. Khubulava G.G., Zhuravlev V.P., Biryukov A.V. et al. The comparative assessment of myocardial protection methods during coronary artery bypass grafting operations in cardiopulmonary bypass. *Kardiologiya i Serd.-Sosud. Khirurgiya*, 2009, no. 1, pp. 51-55. (In Russ.)
8. Khubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B. et al. *Sposob kombinirovannoy zashchity miokarda i ustroystvo dlya vypolneniya krovyanoy kholodovoy kardioplegii pri operatsiyakh na serdtse u novorozhdennykh i detey grudnogo vozrasta.* [The method of combined myocardial protection and the device for blood cold cardioplegia during heart operations in newborns and infants]. Patent RUS 2706017 C1. 2019, 32, pp. 1-11. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41363836>.
9. Khubulava G.G., Romanovskiy D.Yu., Biryukov A.V. et al. *Iskusstvennoye krovoobrascheniye i zashchita miokarda pri operatsiyakh na serdtse.* [Cardiopulmonary bypass and myocardial protection in cardiac surgery]. St. Petersburg, 2019, 168 p.
10. Khubulava G.G., Shikhverdiev N.N., Payvin A.A. et al. *Zashchita miokarda pri operatsiyakh na serdtse.* [Myocardial protection in cardiac surgery]. St. Petersburg DITON Publ., 2013, 144 p.
11. Shestakova L.G., Ostrovskiy Yu.P. *Zashchita miokarda. Khirurgiya serdtsa.* [Myocardium protection. Cardiac surgery]. Minsk, 1999, 394 p.
12. Allen B.S., Barth M.J., Ilbawi M.N. Pediatric myocardial protection: an overview. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2001, vol. 13, no. 1, pp. 56-72.
13. Barthelmy R., Barthelmy R., Chauveau N. Evaluation of extracorporeal blood heat exchanger devices. *J. Extra-Corporeal Technol.*, 1990, vol. 22, pp. 67-68.
14. Boettcher W., Merkle F., Koster A. et al. Safe minimization of cardiopulmonary bypass circuit volume for complex cardiac surgery in a 3.7 kg neonate. *Perfusion*, 2003, vol. 18, no. 6, pp. 377-379.

16. Byrne C. J., Bednarski A. J., Beckley P. D. Comparative study of five blood cardioplegia systems // *J. Extra-Corporeal Technology*. – 1994. – Vol. 26, № 4 – P. 178–184.
17. Darling E., Harris-Holloway S., Kern F. H. et al. Impact of modifying priming components and fluid administration using miniaturized circuitry in neonatal cardiopulmonary bypass // *Perfusion* – 2000. – Vol. 15 – P. 3–12.
18. Driel M. R. van Cardioplegia heat exchanger design modelling using computational fluid dynamics // *Perfusion* – 2000. – Vol. 15 – № 6 – P. 541–548.
19. Falcoz P., Kaili D., Chocron S. et al. Warm and tepid cardioplegia: do they provide equal myocardial protection? // *Ann. Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 74, № 6. – P. 2156–2160.
20. Gorney R., Molina J., Reynolds T. A modification of the sarns conducer heat exchanger as a low prime pediatric cardioplegia system // *J. Extra-Corporeal Technol.* – 1994. – Vol. 26, № 1. – P. 37–39.
21. Gravlee G. P., Davis R. F., Hammon J. W. et al. Cardiopulmonary bypass: principles and practice – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Вып. 3 – 783 p.
22. Hayash K., Stergiopoulos N., Meister J. J. Techniques in the determination of the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls // *M. Properties* – 2001.
23. Hearse D. J. The protection of the ischemic myocardium: surgical success versus clinical failure // *Progress in Cardiovascular Diseases* – 1988. – Vol. XXX – P. 381–402.
24. Hill A. G. Cardioplegia administration and the heat exchanger // *Proc. Am. Acad. Cardiovasc Perfusion*. – 1990. – Vol. 11 – P. 38–42.
25. Karamlou T., Hickey E., Silliman C. C. et al. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow // *Pediatric Cardiac Surgery Ann.* – 2005. – Vol. 8. – P. 3–11.
26. Kronon M., Bolling K. S., Allen B. S. et al. The importance of cardioplegic infusion pressure in neonatal myocardial protection // *Thoracic Surgery*. – 1998. – Vol. 66, № 4 – P. 1358–1364.
27. Miyaji K., Kohira S., Miyamoto T. et al. Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight // *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*. – 2007. – Vol. 134, № 2 – P. 284–289.
28. Molina J. M., Gorney R. M. A new cardioplegia reservoir for the neonate, infant and the pediatric patient // *Am. Soc. Extra-Corpor. Technol. Proc.* – 1991. – P. 50–51.
29. Riley J. B., Winn B. In vitro analysis of extracorporeal blood heat exchange devices // *JECT* – 1977. – Vol. 9, № 3 – P. 134–144.
30. Ueyama K., Jones J. W., Vitsiotis P. S. et al. Rewarming: comparison of contemporary heat-exchangers // *Cardiovasc. Surgery*. – 1995. – Vol. 3 – P. 84.
31. Ugaki S., Honjo O., Nakakura M. et al. Transfusion-free neonatal cardiopulmonary bypass using a TinyPump // *Ann. Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 90 – P. 1615–1621.
32. Zanella F., Vida V. L., Padalino M. A. et al. The “Tube-In-Tube” circuit a new method for delivering cold blood cardioplegia in neonates and small infants // *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surgery*. – 2014. – Vol. 5, № 2 – P. 297–301.
15. Buckberg G.D., Beyersdorf F., Kato N.S. Technical considerations and logic of antegrade and retrograde blood cardioplegic delivery. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, vol. 5, pp. 125-133.
16. Byrne C.J., Bednarski A.J., Beckley P.D. Comparative study of five blood cardioplegia systems. *J. Extra-Corporeal Technol.*, 1994, vol. 26, no. 4, pp. 178-184.
17. Darling E., Harris-Holloway S., Kern F.H. et al. Impact of modifying priming components and fluid administration using miniaturized circuitry in neonatal cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2000, vol. 15, pp. 3-12.
18. Driel M.R. van Cardioplegia heat exchanger design modelling using computational fluid dynamics. *Perfusion*, 2000, vol. 15, no. 6, pp. 541-548.
19. Falcoz P., Kaili D., Chocron S. et al. Warm and tepid cardioplegia: do they provide equal myocardial protection? *Ann. Thoracic Surgery*, 2002, vol. 74, no. 6, pp. 2156-2160.
20. Gorney R., Molina J., Reynolds T. A modification of the sarns conducer heat exchanger as a low prime pediatric cardioplegia system. *J. Extra-Corporeal Technol.*, 1994, vol. 26, no. 1, pp. 37-39.
21. Gravlee G.P., Davis R.F., Hammon J.W. et al. Cardiopulmonary bypass: principles and practice, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, Issue 3, 783 p.
22. Hayash K., Stergiopoulos N., Meister J.J. Techniques in the determination of the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls. *M. Properties*. 2001.
23. Hearse D.J. The protection of the ischemic myocardium: surgical success versus clinical failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1988, vol. XXX, pp. 381-402.
24. Hill A.G. Cardioplegia administration and the heat exchanger. *Proc. Am. Acad. Cardiovasc. Perfusion*, 1990, vol. 11, pp. 38-42.
25. Karamlou T., Hickey E., Silliman C.C. et al. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Pediatric Cardiac Surgery Ann.*, 2005, vol. 8, pp. 3-11.
26. Kronon M., Bolling K.S., Allen B.S. et al. The importance of cardioplegic infusion pressure in neonatal myocardial protection. *Thoracic Surgery*, 1998, vol. 66, no. 4, pp. 1358-1364.
27. Miyaji K., Kohira S., Miyamoto T. et al. Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight. *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*, 2007, vol. 134, no. 2, pp. 284-289.
28. Molina J.M., Gorney R.M. A new cardioplegia reservoir for the neonate, infant and the pediatric patient. *Am. Soc. Extra Corpor. Technol. Proc.*, 1991, pp. 50-51.
29. Riley J.B., Winn B. In vitro analysis of extracorporeal blood heat exchange devices. *JECT*, 1977, vol. 9, no. 3, pp. 134-144.
30. Ueyama K., Jones J.W., Vitsiotis P.S. et al. Rewarming: comparison of contemporary heat-exchangers. *Cardiovasc. Surgery*, 1995, vol. 3, pp. 84.
31. Ugaki S., Honjo O., Nakakura M. et al. Transfusion-free neonatal cardiopulmonary bypass using a TinyPump. *Ann. Thoracic Surgery*, 2010, vol. 90, pp. 1615-1621.
32. Zanella F., Vida V.L., Padalino M.A. et al. The “Tube-In-Tube” circuit a new method for delivering cold blood cardioplegia in neonates and small infants. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surgery*, 2014, vol. 5, no. 2, pp. 297-301.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, 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

Терешенко Ольга Юрьевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для детей с кардиохирургической патологией.
orcid.org/0000-0003-4629-1061

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

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

ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны РФ,
191124, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 37а.

Романовский Дмитрий Юрьевич

врач – сердечно-сосудистый хирург Первой клиники хирургии (усовершенствования врачей).
<https://orcid.org/0000-0002-0734-1479>

Бирюков Андрей Валерьевич

заведующий отделением искусственного кровообращения Первой клиники хирургии (усовершенствования врачей).
<https://orcid.org/0000-0001-7437-5284>

Olga Yu. Tereshenko

Anesthesiologist and Emergency Physician of Department of Anesthesiology and Intensive Care for Children with Cardiac Surgery Pathology.
orcid.org/0000-0003-4629-1061

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

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

S.M. Kirov Military Medical Academy,
37a, Academician Lebedev St.,
St. Petersburg, 191124.

Dmitry Yu. Romanovskiy

Cardiovascular Surgeon of the 1st Surgical Clinic (Advanced Training for Physicians).
<https://orcid.org/0000-0002-0734-1479>

Andrey V. Biryukov

Head of Cardiopulmonary Bypass Department of the 1st Surgical Clinic (Advanced Training for Physicians).
<https://orcid.org/0000-0001-7437-5284>



Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, А. В. РОСТОВЦЕВ², Е. С. КОНОНОВА², К. В. ПШЕНИСНОВ¹, Т. И. АКИМЕНКО¹

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

²БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж, РФ

РЕЗЮМЕ

Использование современных кровесберегающих технологий является одним из эффективных методов профилактики интраоперационных кровотечений в акушерской практике, однако эффекты терлипрессина при его местном применении для уменьшения объема кровопотери в настоящее время недостаточно изучены.

Цель: оценка эффективности местного профилактического применения низких доз терлипрессина для уменьшения объема интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении.

Материал и методы. Обследовано 105 женщин, которым выполнили кесарево сечение в условиях спинальной анестезии. В зависимости от дозы введенного терлипрессина сформированы три группы: I группа ($n = 35$) – 0,2 мг, II группа ($n = 35$) – 0,4 мг, III группа ($n = 35$) – контрольная. Объем кровопотери оценивали с помощью гравиметрического метода.

Результаты. В I группе объем кровопотери составил 6,9% от объема циркулирующей крови, во II – 7,7% и в III – 13,3%. Частота гемотрансфузий в I группе составила – 0%, во II – 2,9%, в III – 14,3%. Осложнений и побочных эффектов, связанных с использованием терлипрессина, не наблюдалось.

Заключение. Использование низких доз терлипрессина с профилактической целью обладает достаточно выраженным клиническим эффектом и не сопровождается развитием осложнений.

Ключевые слова: кесарево сечение, кровопотеря, терлипрессин, акушерские кровотечения, профилактика

Для цитирования: Александрович Ю. С., Ростовцев А. В., Кононова Е. С., Пшениснов К. В., Акименко Т. И. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 78-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84

Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intra-operative blood loss in obstetrics

YU. S. ALEKSANDROVICH¹, A. V. ROSTOVTVSEV², E. S. KONONOVA², K. V. PSHENISNOV¹, T. I. AKIMENKO¹

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

²Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Voronezh, Russia

ABSTRACT

The use of modern blood-saving technologies is one of the effective methods of preventing intra-operative bleeding in obstetric practice, however, the effect of local use of terlipressin to reduce blood loss is not sufficiently investigated.

The objective: to assess the efficacy of local preventive use of low doses of terlipressin to reduce of intra-operative blood loss in the cesarean section.

Subjects and methods. 105 women who underwent the cesarean section under spinal anesthesia were examined. They were divided into 3 groups depending on the administered dose of terlipressin: Group I ($n = 35$) – 0.2 mg, Group II ($n = 35$) – 0.4 mg, Group III ($n = 35$) – control one. The swab-weighing method was used to assess blood loss.

Results. In Group I, the blood loss made 6.9% of the total blood volume, in Group II – 7.7%, and in Group III – 13.3%. The frequency of hemotransfusion in Group I was – 0%, in II – 2.9%, in III – 14.3%. No complications and side effects associated with terlipressin use were observed.

Conclusion. The use of low doses of terlipressin for prevention purposes has a sufficiently pronounced clinical effect and is not accompanied by any complications.

Key words: cesarean section, blood loss, terlipressin, obstetric bleeding, prevention

For citations: Aleksandrovich Yu. S., Rostovtsev A. V., Kononova E. S., Pshenisnov K. V., Akimenko T. I. Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intra-operative blood loss in obstetrics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 78-84. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84

Для корреспонденции:

Александрович Юрий Станиславович
E-mail: jalex1963@mail.ru

Correspondence:

Yury S. Aleksandrovich
Email: jalex1963@mail.ru

Острая кровопотеря во время родов является основной причиной материнской смертности и одной из наиболее актуальных проблем во многих странах мира [7]. Несмотря на то что в Российской Федерации отмечается стойкая тенденция к уменьшению числа случаев гибели женщин от акушерских кровотечений, они являются причиной летальных исходов в 25% случаев [2, 3, 7]. Это особенно справедливо при наличии факторов риска кровотечения: нарушения плацентации, крупный

плод, оперативное родоразрешение, полигидрамнион, многоплодная беременность и др. При этом предлежание плаценты остается одной из наиболее часто встречающихся причин кровотечений [3, 5].

Остаются дискуссионными вопросы прогнозирования и профилактики кровотечений при отсутствии факторов риска и патологических состояний, которые могут повлечь развитие критического состояния. В связи с широким внедрением в клиническую практику рестриктивной стратегии гемотранс-

фузий концепция кровесберегающих технологий является одной из терапевтических стратегий. Хорошо известно, что массивные гемотрансфузии сопряжены с высоким риском развития осложнений, значительными финансовыми затратами, а также трансфузионными реакциями и нежелательной иммуномодуляцией реципиента [5]. Таким образом, чрезвычайно важным является поиск новых и безопасных методик хирургической и фармакологической профилактики острой кровопотери, сохранения крови рожениц и родильниц.

В мировой акушерской практике с этой целью достаточно широко используется терлипессин (N-триглицил-8-лизин-вазопрессин) – синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. *In vivo* терлипессин переходит в биологически активное вещество после отщепления глицининовых остатков, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 120 мин, при этом период полувыведения составляет около 6 ч, что обеспечивает достаточно длительный терапевтический эффект. Действие терлипессина реализуется за счет эффектов его активных метаболитов (лизин-вазопрессин) преимущественно на V_{1A} вазопрессинового рецепторы, вызывая сужение артериол, вен, венул и стимуляцию сокращения миомерия, независимо от наличия беременности [12, 15, 19]. Следует отметить и то, что терлипессин не оказывает выраженного антидиуретического действия, усиливает эффект окситоцина и карбетоцина. Кроме этого, при его использовании отсутствует существенное повышение концентрации лактата, что указывает на адекватный уровень оксигенации тканей, несмотря на вазоконстрикцию, вызванную препаратом, хотя ряд авторов описывают серьезные осложнения после системного введения лекарственного средства [20]. Высокое сродство к рецепторам типа V_1 , расположенным в гладких мышцах кровеносных сосудов селезенки, почек, мочевого пузыря, адипоцитов, кожных покровов, обуславливает усиление спланхического кровотока, а также развитие осложнений. Известно, что при внутривенном введении возможны побочные проявления препарата: головная боль, боли в животе, повышение артериального давления (АД), брадикардия (особенно в сочетании с приемом β -блокаторов), сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда. Также имеются данные о возможном развитии некроза кожи при его использовании. Вместе с тем высокая частота ос-

ложнений, обусловленных гемотрансфузиями, показатели смертности от кровотечений в акушерской практике диктуют необходимость дальнейшего изучения медикаментозной профилактики и лечения акушерских кровотечений. В то же время, принимая во внимание описанные неблагоприятные события и осложнения после внутривенного введения препарата, целесообразным представляется изучение местного использования терлипессина, описанное ранее рядом авторов, с целью снижения риска возможного отрицательного системного влияния препарата [10, 15, 17, 20, 22, 26].

Цель исследования – оценка эффективности местного профилактического применения низких доз терлипессина для уменьшения объема интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении.

Материал и методы

В ретроспективно-проспективное исследование включено 105 женщин, находившихся в Перинатальном центре БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» в период с 07.02.2018 г. по 29.04.2019 г., которым выполнены плановые операции кесарева сечения по Пфанненштилю.

Результаты анализа антропометрических данных пациенток не выявили статистически значимой разницы между группами, возраст женщин также был сопоставим (табл. 1).

Учитывая, что ожирение может повышать риск интраоперационной кровопотери, женщины с прегравидарной избыточной массой тела из исследования были исключены [18]. У 17 (16,2%) пациенток масса тела была избыточной, однако статистически значимые различия между группами отсутствовали. Средний срок гестации составил 38 нед., оценка физического статуса по шкале ASA (American Association of Anaesthetists) – 3 балла, межгрупповые различия отсутствовали.

Показания к оперативному родоразрешению включали предлежание плаценты, многоплодную беременность, наличие миомы или рубца на матке и были определены на догоспитальном этапе. Показания к плановой операции кесарева сечения в настоящем исследовании соответствовали общемировым тенденциям [24].

Следует отметить, что увеличение частоты операций кесарева сечения по желанию пациенток во многих странах неминуемо приводит к увеличению риска патологической плацентации, перипартальной гистерэктомии и акушерских кровотечений

Таблица 1. Характеристики пациенток

Table 1. Description of the patients

Показатели	I группа, n = 35	II группа, n = 35	III группа, n = 35	p
Возраст	32 [30; 37]	33 [29; 36]	33 [30; 35]	0,078
ИТМ до беременности	21,7 [20; 24]	22,5 [20,8; 27]	24,2 [21; 26]	0,12
ИТМ во время беременности	26,8 [24,6; 28,6]	27,6 [25,5; 30,8]	26 [24,7; 29]	0,097

в отдаленном периоде, в связи с чем операции по психосоциальным показаниям, в том числе по желанию пациенток, из настоящего исследования исключены [24].

Методом адаптивной рандомизации пациентки были распределены на три группы в зависимости от дозы терлипрессина: I ($n = 35$) – 0,2 мг терлипрессина, II ($n = 35$) – 0,4 мг, III ($n = 35$) – группа сравнения (препарат не вводили). Терлипрессин вводили интраоперационно в место разреза на матке сразу после пересечения пуповины в разведении 0,9%-ным раствором натрия хлорида до общего объема 10 мл. Оперативные вмешательства выполнялись одной хирургической бригадой. Для оценки объема кровопотери использовали гравиметрический метод.

Всем пациенткам проводили спинальную анестезию (СА) в положении лежа на боку на уровне L_{II}–L_{III} или L_{III}–L_{IV} атравматичными иглами 25G со срезом карандашного типа путем введения 0,5%-ного раствора ропивакаина гидрохлорида.

С целью коррекции артериальной гипотензии внутривенно болюсно вводили раствор фенилэфрина в средней разовой дозе 35 (20–50) мкг, использовали поворот операционного стола влево на 30° [2]. Интраоперационный неинвазивный мониторинг гемодинамических параметров осуществляли с помощью монитора NISSOMO®. В процессе исследования оценивали сердечный выброс, общее периферическое сосудистое сопротивление, сердечный индекс, ударный объем, систолическое, диастолическое и среднее АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сатурацию гемоглобина кислородом. Электрокардиографию и мониторинг температуры тела осуществляли с использованием монитора Infinity Delta. Оценку параметров выполняли на IV этапах: перед началом операции, после выполнения анестезии, после введения терлипрессина и в конце операции.

Степень тяжести кровопотери определяли с помощью гравиметрического метода. Побочные эффекты и нежелательные реакции, обусловленные введением терлипрессина, оценивали по клиническим (осмотр, жалобы) и лабораторно-инструментальным признакам (ЭКГ, мониторинг АД, ЧСС).

Для оценки наличия системной гипоперфузии и гипоксии, обусловленных введением терлипрессина, исследовали концентрацию лактата в венозной крови.

Статистический анализ и обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для сравнения показателей между независимыми выборками использовали критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Статистически значимым считали значение p менее 0,05.

Результаты исследования

Показатели среднего АД и ЧСС во время операции были стабильными, статистически значимые различия между группами отсутствовали (табл. 2). Ни у кого из пациенток I и II групп побочных эффектов, местных и системных осложнений, описанных в инструкции к препарату и в доступной литературе, не зарегистрировано [4, 9, 21]. Лабораторные показатели пациенток в периоперационном периоде представлены в табл. 3, статистически значимые различия отсутствовали.

Выявлено, что объем интраоперационной кровопотери был минимальным в I группе 6,9% (6–8%), а максимальным в III – 13,3% (11,7–16,8%), при этом различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$), как показано на рис. Обратило на себя внимание и то, что в I группе гемотрансфузии не проводили, в то время как во II и III группе они были необходимы в 2,9 и 14,3% случаев. Следует отметить эффективность местного применения терлипрессина в целях уменьшения интраоперационной кровопотери, описанную ранее в публикациях [1].

Концентрация лактата (табл. 4) не имела межгрупповых различий на всех этапах исследования, однако следует отметить, что у пациенток III группы в конце операции она была несколько выше показателей женщин из I и II групп, что, вероятнее всего, было связано с большим объемом кровопотери в этой группе. Гипонатриемии ни в одной из групп, где использовался терлипрессин, не выявлено.

Таблица 2. Показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления в интраоперационном периоде

Table 2. Heart rate and blood pressure parameters in the intra-operative period

Показатели, Ме [25%; 75%]		I группа, $n = 35$	II группа, $n = 35$	III группа, $n = 35$	p
ЧСС, ударов в минуту	Исходно	80 [80; 90]	84 [80; 92]	84 [80; 90]	0,60
	После СА	76 [58; 88]	62 [56; 84]	78 [58; 84]	0,12
	После терлипрессина	82 [80; 88]	86 [80; 96]	0	0,43
	Конец операции	82 [80; 86]	84 [80; 94]	84 [80; 93]	0,19
АД среднее, мм рт. ст.	Исходно	98,3 [93,3; 105]	98,3 [93,3; 106,7]	93,3 [93,3; 101,7]	0,99
	После СА	73,3 [70; 85]	76,7 [73; 90]	76,7 [71,7; 90]	0,65
	После терлипрессина	85 [80; 93,3]	86,7 [80; 96,7]	0	0,51
	Конец операции	83,3 [76,7; 93,3]	86,7 [80; 93,3]	83,3 [76,7; 93,3]	0,21

Таблица 3. Лабораторные показатели пациенток

Table 3. Laboratory rates of the patients

Показатели	I группа, n = 35	II группа, n = 35	III группа, n = 35	p
Гемоглобин до операции	118 [108; 125]	114 [105; 125]	115 [108; 128]	0,99
Гемоглобин через 24 ч после операции	111 [102; 120]	113 [98; 124]	107 [98; 115]	0,21
Эритроциты до операции	4,17 [3,9; 4,5]	3,92 [3,74; 4,18]	3,86 [3,5; 4,24]	0,06
Эритроциты через 24 ч после операции	3,96 [3,64; 4,43]	3,81 [3,54; 4,08]	3,5 [3,18; 3,88]	< 0,001
Тромбоциты до операции	213 [169; 268]	229 [165; 291]	190 [148; 230]	0,19
Тромбоциты через 24 ч после операции	217 [187; 251]	207 [176; 251]	189 [146; 248]	0,36
АЧТВ до операции	33,1 [29,9; 36]	33,2 [28,7; 34,7]	31,3 [27,8; 34,1]	0,28
АЧТВ через 24 ч после операции	34 [30,4; 37]	36 [31; 39]	36,5 [34; 39]	0,16
МНО до операции	1,06 [1; 1,1]	1,05 [0,99; 1,12]	1,07 [1; 1,14]	0,33
МНО через 24 ч после операции	1,16 [1,06; 1,26]	1,17 [1,06; 1,21]	1,19 [1,14; 1,21]	0,27
Фибриноген до операции	3,96 [3,3; 4,2]	4,2 [3,7; 4,6]	3,6 [3,1; 4,2]	0,002
Фибриноген через 24 ч после операции	3,96 [3,5; 4,4]	3,96 [3,5; 4,5]	3,3 [3,1; 3,96]	0,001

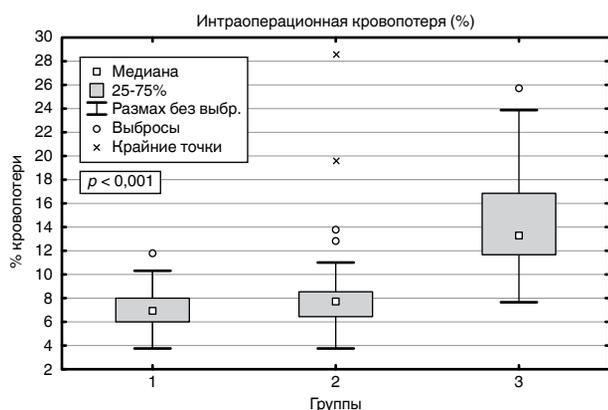


Рис. Интраоперационная кровопотеря

Fig. Intra-operative blood loss

Обсуждение

В исследовании оценены эффективность и безопасность применения низких доз (50% от рекомендуемой) местного внутриматочного применения терлипрессина с целью профилактики кровопотери при оперативном родоразрешении. Несмотря на то что имеются работы, описывающие негативное влияние препарата на гемодинамику в связи с вазоконстрикторным эффектом, нами подобных побочных эффектов не отмечено [13, 23]. Показатели частоты сердечных сокращений и АД как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах у всех

пациенток были стабильными. Данные физикального осмотра и лабораторного обследования также были без особенностей, нарушений ритма не зафиксировано. Отсутствие побочных эффектов терлипрессина, вероятнее всего, обусловлено местным применением препарата и отсутствием его системного влияния, что совпадает с результатами других исследований. J. Jelínek et al. (1997) отметили, что частота осложнений при местном использовании терлипрессина составляет 12,2% [16]. Это позволило и нам рекомендовать внутриматочное введение терлипрессина для уменьшения интраоперационной кровопотери [1]. Кроме того, ряд авторов описали локальное уменьшение кровотока при местном применении терлипрессина [8].

Заслуживают внимания и результаты проведенных нами лабораторных исследований в послеоперационном периоде. Так, после операции выявлена статистически значимая разница в количестве эритроцитов, что можно объяснить различной степенью интраоперационной кровопотери в группах. Более существенное снижение количества эритроцитов наблюдалось в группе, где терлипрессин не использовали. Отсутствие существенных сдвигов в показателях коагулограммы позволяет утверждать, что терлипрессин не оказывает значимого влияния на показатели гемостаза и не приводит к гиперкоагуляции, что представляется важным в отношении возможных тромботических осложнений у пациенток высокого риска.

Таблица 4. Показатели концентрации лактата и натрия

Table 4. Levels of lactate and sodium concentration

Показатели		I группа, n = 35	II группа, n = 35	III группа, n = 35	p
Лактат, ммоль/л	Исходно	1,6 [1,1; 1,7]	1,4 [1,2; 1,8]	1,5 [1,4; 2,4]	0,31
	Конец операции	2,8 [2,0; 3,2]	3,3 [2,4; 3,6]	4,3 [2,9; 4,9]	0,09
	Через 24 ч после операции	1,7 [1,1; 1,9]	1,8 [1,2; 1,9]	1,9 [1,4; 2,2]	0,07
Натрий, ммоль/л	Исходно	139 [133; 141]	134 [132; 139]	137 [133; 140]	0,27
	Конец операции	144 [138; 146]	139 [136; 142]	139 [135; 144]	0,12
	Через 24 ч после операции	137 [134; 140]	135 [132; 139]	137 [135; 142]	0,34

Одним из осложнений терлипрессина является гипонатриемия [14, 25]. Частота данного осложнения невысока и, по данным разных авторов, не превышает 6%, однако отсутствие своевременной диагностики и коррекции данного электролитного нарушения может привести к тяжелым неврологическим осложнениям, вплоть до фатальных последствий [14, 25]. Полагают, что гипонатриемия при использовании терлипрессина обусловлена увеличением экскреции и уменьшением реабсорбции натрия на фоне повышения диуреза и улучшения системного кровоснабжения [14, 25]. Нами не обнаружено значительной гипонатриемии после использования терлипрессина, что, вероятно всего, связано с отсутствием системных эффектов препарата и подтверждает безопасность его местного назначения. В конце операции концентрация натрия была несколько выше исходного уровня, что можно объяснить интраоперационной инфузионной терапией кристаллоидными растворами, содержащими натрий, однако статистически значимых различий между группами на всех этапах исследования не выявлено.

Известно, что побочные эффекты терлипрессина являются дозозависимыми, поэтому предпринята попытка сравнения клинической эффективности и безопасности двух доз. Анализируя объем кровопотери и потребность в гемотрансфузиях в исследуемых группах, можно утверждать, что уменьшение дозы на 50% от рекомендуемой производителем имеет сравнимую клиническую эффективность в сочетании с уменьшением риска развития побочных эффектов. Принимая во внимание результаты исследования концентрации лактата, следует отметить отсутствие статистически значимой разницы между группами до и после операции. Тем не менее его концентрация в I группе, где пациенткам вводили лишь 0,2 мг терлипрессина, оказалась ниже. В III группе, пациенткам которой терлипрессин не вводили, зарегистрирована самая высокая частота интраоперационных кровотечений, а концентрация лактата в конце операции – наибольшая по сравнению

с другими группами. Через сутки показатели лактата во всех группах вернулись к дооперационному уровню. Считается, что повышение уровня лактата указывает на метаболический дисбаланс гипоксического генеза и является предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода [6]. Учитывая, что корреляционная зависимость между гиперлактатемией и введением терлипрессина как в нашем исследовании, так и в работах других авторов отсутствует, можно предположить, что увеличение концентрации лактата в большей степени обусловлено объемом кровопотери [20].

Следует отметить и то, что мы применяли терлипрессин не с лечебной целью на фоне уже развившегося кровотечения, а для профилактики значительной интраоперационной кровопотери у пациенток высокой группы риска развития данного осложнения. Применение терлипрессина как компонента лечения гиповолемического шока на фоне развившегося кровотечения не является целью данной работы и подлежит дальнейшему исследованию. При этом следует помнить, что терлипрессин не является панацеей и не заменяет мероприятий по коррекции дефицита объема циркулирующей крови при акушерском кровотечении.

Выводы

1. Местное применение терлипрессина при операциях кесарева сечения снижает объем интраоперационной кровопотери и уменьшает частоту трансфузий препаратов крови.
2. Эффекты терлипрессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми, что подтверждается отсутствием статистически значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери при его назначении в дозе 0,2 и 0,4 мг.
3. Низкая доза терлипрессина 0,2 мг может быть использована для профилактического применения при операциях кесарева сечения у пациенток с высоким риском кровопотери в рутинной практике.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Ростовцев А. В., Кононова Е. С. и др. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 20-27.
2. Куликов А. В., Шифман Е. М. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии: Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание третье, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2018. – 824 с.
3. Оленев А. С. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности // Вестник акушерской анестезиологии. – 2019. – Т. 5, № 19. – С. 4-18.
4. Официальная инструкция «Реместип», Ferring-Leciva. – URL: medi.ru/instrukciya/remestip_10395.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Rostovtsev A.V., Kononova E.S. et al. Using terlipressin aimed to reduce blood loss in the cesarean section. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 6, pp. 20-27. (In Russ.)
2. Kulikov A.V., Shifman E.M. *Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya*. [Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, Kulikov A.V., Shifman E.M., eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, 824 p.
3. Olenov A.S. World conceptual approaches to reduce maternal mortality. *Vestnik Akusherskoy Anesteziologii*, 2019, vol. 5, no. 19, pp. 4-18. (In Russ.)
4. Instruction of use for Remestyp, Ferring-Leciva. (In Russ.) Available at: medi.ru/instrukciya/remestip_10395.

5. Рязанова О. В., Александрович Ю. С., Шифман Е. М. и др. Современные аспекты терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты // Педиатр. - 2016. - Т. 7, № 30. - С. 117-127.
6. Чегрин Л. В., Рыбка М. М. Взаимосвязь повышения послеоперационного уровня тропонина Т и лактата с развитием осложнений у больных, оперированных с применением искусственного кровообращения // Клиническая физиология кровообращения. - 2015. - Т. 1. - С. 42-48.
7. Шифман Е. М., Куликов А. В., Проценко Д. Н. и др. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (Протоколы лечения) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - Т. 17, № 3. - С. 81-100.
8. Bende M., Pipkorn U. Topical terlipressin (Glypressin) gel reduces nasal mucosal blood flow but leaves ongoing nose-bleeding unaffected // Acta Otolaryngol. - 1990. - Vol. 110, № 1-2. - P. 124-127.
9. Chiang C. W., Lin Y. J., Huang Y. B. Terlipressin-induced peripheral cyanosis in a patient with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome // Am. J. Case Rep. - 2019. - Vol. 20. - P. 5-9.
10. Dimitrov A. The use of the vasoconstrictor hemostatic Remestyp in surgical obstetrics // Akush Ginekol (Sofia). - 1999. - Vol. 38, № 3. - P. 58-60.
11. Goodnough L. T., Shander A. Patient blood management // Anesthesiology. - 2012. - Vol. 116, № 6. - P. 1367-1376.
12. Herrera I., Leiva-Salinas M., Palazón J. M. et al. Extensive cutaneous necrosis due to terlipressin use // Gastroenterol Hepatol. - 2015. - Vol. 38, № 1. - P. 12-13.
13. Huang L., Zhang S., Chang W. et al. Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis // BMC Anesthesiol. - 2020. - Vol. 20, № 1. - P. 58.
14. Huang Y., Wang M., Wang J. Hyponatraemia induced by terlipressin: a case report and literature review // J. Clin. Pharm. Ther. - 2015. - Vol. 40, № 6. - P. 626-628.
15. Iglesias J. E., Badía A. E., Bernad C. B. et al. Cutaneous necrosis secondary to terlipressin therapy. A rare but serious side effect. Case report and literature review // Rev. Esp. Enferm. Dig. - 2017. - Vol. 109, № 5. - P. 380-382.
16. Jelínek J., Huvar I., Roztocil A. et al. Hemostasis using vasopressin analogs during conization of the uterine cervix and minor vaginal operations // Ceska Gynecol. - 1997. - Vol. 62, № 3. - P. 142-144.
17. Landström G., Wallin A., Lundmark K. et al. The action of vasoconstrictive agents on human tubal arteries // Hum Reprod. - 1999. - Vol. 14, № 1. - P. 151-155.
18. Liu L., Wang H., Zhang Y. et al. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study // PLoS One. - 2020. - Vol. 15, № 2. - P. e0227766.
19. Lu Y. Y., Wei K. C., Wu C. S. Terlipressin-induced extensive skin necrosis: a case report and published work review // J. Dermatol. - 2012. - Vol. 39, № 10. - P. 866-868.
20. Mukhtar A., Salah M., Aboufetoeh F. et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function // Crit. Care Med. - 2011. - Vol. 39, № 6. - P. 1329-1334.
21. Reddy M. S., Kaliamoorthy I., Rajakumar A. et al. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation // Liver Transpl. - 2017. - Vol. 23, № 8. - P. 1007-1014.
22. Rundqvist E., Allen D., Larsson G. Comparison between lysine vasopressin and a long-acting analogue (N alpha-triglycyl-lysine vasopressin) used as local hemostatic agents for conization // Acta Obstet Gynecol Scand. - 1988. - Vol. 67, № 4. - P. 301-305.
23. Schultz J., Andersen A., Lyhne M. D. et al. Terlipressin increases systemic and lowers pulmonary arterial pressure in experimental acute pulmonary embolism // Crit. Care Med. - 2020. - Vol. 48, № 4. - P. e308-e315.
24. Silva C. P., Hansson B. M., Vlastic S. Y. Indications for increase in caesarean delivery // Reprod Health. - 2019. - Vol. 16, № 1. - P. 72.
25. Šíma M., Pokorný M., Paďour F. et al. Terlipressin induced severe hyponatremia // Prague Med Rep. - 2016. - Vol. 117, № 1. - P. 68-72.
26. Xu X., Lin S., Yang Y., et al. Development of hyponatremia after terlipressin in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: a retrospective multicenter observational study // Expert Opin Drug Saf. - 2020. - Vol. 26. - P. 1-7.
5. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S., Shifman E.M. et al. Current aspects of uterine bleeding management in placental presentation. *Pediatr*, 2016, vol. 7, no. 30, pp. 117-127. (In Russ.)
6. Chegrina L.V., Rybka M.M. The correlation between the increase in the post-operative level of troponin T and lactate with the development of complications in patients operated under cardiopulmonary bypass. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrascheniya*, 2015, vol. 1, pp. 42-48. (In Russ.)
7. Shifman E.M., Kulikov A.V., Protsenko D.N. et al. Anesthesia and intensive care in mass blood loss in obstetrics. Clinical guidelines (treatment protocols). *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 81-100. (In Russ.)
8. Bende M., Pipkorn U. Topical terlipressin (Glypressin) gel reduces nasal mucosal blood flow but leaves ongoing nose-bleeding unaffected. *Acta Otolaryngol.*, 1990, vol. 110, no. 1-2, pp. 124-127.
9. Chiang C.W., Lin Y.J., Huang Y.B. Terlipressin-induced peripheral cyanosis in a patient with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Am. J. Case Rep.*, 2019, vol. 20, pp. 5-9.
10. Dimitrov A. The use of the vasoconstrictor hemostatic Remestyp in surgical obstetrics. *Akush Ginekol (Sofia)*, 1999, vol. 38, no. 3, pp. 58-60.
11. Goodnough L.T., Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology*, 2012, vol. 116, no. 6, pp. 1367-1376.
12. Herrera I., Leiva-Salinas M., Palazón J.M. et al. Extensive cutaneous necrosis due to terlipressin use. *Gastroenterol Hepatol.*, 2015, vol. 38, no. 1, pp. 12-13.
13. Huang L., Zhang S., Chang W. et al. Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 58.
14. Huang Y., Wang M., Wang J. Hyponatraemia induced by terlipressin: a case report and literature review. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2015, vol. 40, no. 6, pp. 626-628.
15. Iglesias J.E., Badía A.E., Bernad C.B. et al. Cutaneous necrosis secondary to terlipressin therapy. A rare but serious side effect. Case report and literature review. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2017, vol. 109, no. 5, pp. 380-382.
16. Jelínek J., Huvar I., Roztocil A. et al. Hemostasis using vasopressin analogs during conization of the uterine cervix and minor vaginal operations. *Ceska Gynecol.*, 1997, vol. 62, no. 3, pp. 142-144.
17. Landström G., Wallin A., Lundmark K. et al. The action of vasoconstrictive agents on human tubal arteries. *Hum Reprod.*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 151-155.
18. Liu L., Wang H., Zhang Y. et al. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 2, pp. e0227766.
19. Lu Y.Y., Wei K.C., Wu C.S. Terlipressin-induced extensive skin necrosis: a case report and published work review. *J. Dermatol.*, 2012, vol. 39, no. 10, pp. 866-868.
20. Mukhtar A., Salah M., Aboufetoeh F. et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Crit. Care Med.*, 2011, vol. 39, no. 6, pp. 1329-1334.
21. Reddy M.S., Kaliamoorthy I., Rajakumar A. et al. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2017, vol. 23, no. 8, pp. 1007-1014.
22. Rundqvist E., Allen D., Larsson G. Comparison between lysine vasopressin and a long-acting analogue (N alpha-triglycyl-lysine vasopressin) used as local hemostatic agents for conization. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 1988, vol. 67, no. 4, pp. 301-305.
23. Schultz J., Andersen A., Lyhne M.D. et al. Terlipressin increases systemic and lowers pulmonary arterial pressure in experimental acute pulmonary embolism. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 4, pp. e308-e315.
24. Silva C.P., Hansson B.M., Vlastic S.Y. Indications for increase in caesarean delivery. *Reprod. Health.*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 72.
25. Šíma M., Pokorný M., Paďour F. et al. Terlipressin induced severe hyponatremia. *Prague Med. Rep.*, 2016, vol. 117, no. 1, pp. 68-72.
26. Xu X., Lin S., Yang Y., et al. Development of hyponatremia after terlipressin in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: a retrospective multicenter observational study. *Expert Opin Drug Saf.*, 2020, vol. 26, pp. 1-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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.
E-mail: Psh_k@mail.ru

Акименко Татьяна Игоревна

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

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Перинатальный центр, 394096, г. Воронеж, Московский проспект, д. 151.

Ростовцев Андрей Викторович

заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 5, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог по профилю «Акушерство и гинекология» Воронежской области.

Кононова Елена Сергеевна

врач отделения анестезиологии-реанимации № 5.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2A, 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 Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department.
Email: Psh_k@mail.ru

Tatiana I. Akimenko

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

Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Perinatal Center, 151, Moskovsky Ave., Voronezh, 394096..

Andrey V. Rostovtsev

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5, Chief Visiting Anesthesiologist and Emergency Physician Specializing in Obstetrics and Gynecology in Voronezh Region.

Elena S. Kononova

Doctor of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 5.



Контроль периоперационной боли*

Д. АРБУХ

Университет Индианы и Университет Марион Многопрофильная клиника боли «Индиана», США

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ современных сведений о фармакологических подходах к контролю периоперационной боли, в том числе у пациентов с хроническим болевым синдромом и опиоидной зависимостью.

Результаты: оценена ниша для применения прегабалина, габапентина, цефекоксиба и некоторых других средств предоперационного контроля боли; описана тактика подготовки к операции пациентов, находящихся на хронической опиоидной терапии, в том числе получающих бупренорфин. Рассмотрены эффективность различных медикаментозных средств, используемых с целью потенцирования анальгезии в интраоперационном периоде, и подходы к контролю послеоперационной боли. Уделено внимание возрастающей роли фармакогеномики для обеспечения индивидуального подхода к обезболиванию.

Ключевые слова: боль, острая боль, хроническая боль, анальгезия, опиоиды

Для цитирования: Арбух Д. Контроль периоперационной боли // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 85-93. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-85-93

Control of perioperative pain

D.ARBUCK

Indiana University and Marion University, Indiana Polyclinic, USA

ABSTRACT

Objective: analysis of the current pharmacological approaches to perioperative pain control, including in patients with chronic pain and opioid dependence

Results: An assessment of pregabalin, gabapentin, celecoxib, and other medications utilized in perioperative pain control as well as a characterization of methods used in pain control in opioid-dependent individuals, including chronic buprenorphine therapy. Detailing how multiple preparations are employed and their effectiveness in intraoperative and postoperative pain management. Also, addressing the increased role of pharmacogenomics in individualized pain management.

Key words: pain, acute pain, chronic pain, analgesia, opioids

For citations: Arbuck D. Control of perioperative pain. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 85-93. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-85-93

Для корреспонденции:

Арбух Дмитрий Михайлович
E-mail: darbuck@indianapolyclinic.com

Correspondence:

Dmitry M. Arbuck
Email: darbuck@indianapolyclinic.com

Классический подход к периоперационной боли предполагает использование общей анестезии, регионарных блокад и опиоидов через различные методы доставки (оральный, эпидуральный, внутривенный, подкожный и т. д.). Предоперационное хроническое употребление наркотических средств осложняет операционное и послеоперационное ведение больного и затрудняет контроль болевого синдрома в эти периоды. Пациенты, страдающие от хронической боли и наркотической зависимости, представляют особенную сложность ведения. Для пациентов с хронической болью или имеющих в анамнезе опиоидную зависимость может потребоваться уникальный подход, для которого отсутствуют согласованные стандарты.

Рациональное использование стероидов, антибиотиков и полное информирование пациента в предоперационном периоде являются хорошо известными методами уменьшения боли и минимизации потребления наркотических препаратов. Более креативные, инновационные фармакологические подходы требуются в случаях сложной коморбидности. У таких пациентов незаменим сбор полного

анамнеза, включая общение с родственниками пациента, что помогает предотвратить осложнения, особенно в случаях плановых операций.

Фармакологический предоперационный контроль боли

Многочисленные исследования показывают, что профилактическое предоперационное применение габапентина может привести к снижению дозы опиоидов и вероятности развития центральной сенситизации [44]. Однократная доза от 900 до 1 200 мг считается эффективной для этих целей [34]. Однако не все исследования подтверждают это мнение, возможно, в связи с использованием недостаточной дозы препарата или из-за того, что они фокусируются на уменьшении тревоги под влиянием габапентина, а не на контроле болевых ощущений [18, 32].

Некоторые пациенты плохо переносят высокую начальную дозу этого препарата, инициация его введения с меньших доз с последующей быстрой титрацией в течение нескольких дней перед операцией может считаться более щадящим подходом. Имеет смысл продолжать прием габапентина 5–7 дней после операции. Описываемые послеоперационные

* Обновлено и модифицировано автором "Managing Perioperative Pain"//Pract Pain Manag, 2018;18(1) с разрешения издательства.

дозировки различаются, но общий консенсус предполагает, что доза 400 мг в сутки достаточна [17]. Также могут быть использованы альтернативные препараты габапентина пролонгированного действия и габапентин энакабрил.

Прегабалин, как и габапентин, в связи с идентичным механизмом действия обладает аналогичным анальгетическим эффектом и также уменьшает дозы наркотических препаратов [6]. К сожалению, первые оптимистичные результаты не стали универсальными: метаанализ Кохрана показал умеренное, но статистически значимое снижение вероятности хронических послеоперационных болей при использовании кетамина, но не габапентина или прегабалина [63].

Предоперационное использование цеелекоксиба тоже привлекает к себе большое внимание. Это лекарственное средство приводит к уменьшению боли и послеоперационных доз наркотических препаратов [8, 35]. Сох-2-рецепторы не присутствуют на тромбоцитах и теоретически цеелекоксиб не должен влиять на коагуляцию крови, но хирурги обычно склонны избегать даже отдаленной вероятности возникновения кровотечения и воздерживаются от применения этого препарата.

В литературе сообщалось об успешном предоперационном использовании миорелаксантов и ацетаминофена [42], хотя риск сонливости, нарушения баланса, проблемы с глотанием и дыханием нельзя преуменьшать.

Теоретически использование антагонистов N-метил D-аспартата (NMDA) может уменьшить вероятность развития хронического болевого синдрома и опиоидной зависимости [58]. Главный представитель этой группы препаратов кетамин должен применяться с осторожностью из-за потенциальных проблем, связанных с привыканием и злоупотреблениями [12, 37]. Амантадин и ламотригин также воздействуют на рецепторы NMDA, проблемы злоупотребления ими отсутствуют. Они клинически менее эффективны, но все же могут использоваться в предоперационном периоде.

Подход к пациентам, находящимся на хронической опиоидной терапии

Ведение пациента, который хронически принимает опиоидные препараты (прописанные врачом или употребляемые нелегально), представляет собой особую сложность. Такие пациенты представляют высокий риск в послеоперационном периоде. Последнее исследование, результаты которого опубликованы в июне 2020 г., подтверждает этот факт [43]. Больные, страдающие психическими заболеваниями, особенно депрессией, тревогой, пограничным заболеванием личности и соматизацией, имеющие историю жестокого обращения в детстве или на момент лечения, также представляют группу риска развития опиоидной зависимости в послеоперационном периоде.

Исследования E. C. Sun et al. [59] показали, что такие факторы, как мужской пол, возраст более

50 лет и предоперационный анамнез применения бензодиазепинов или антидепрессантов, также ассоциируются с хроническим злоупотреблением опиоидами в послеоперационном периоде.

В России количество пациентов, употребляющих опиоиды при хронической боли неонкологического характера, незначительно, но, тем не менее, они встречаются, что требует наличия специальных знаний у врача. Некоторые хирурги дают инструкции пациентам прекратить использование опиоидных препаратов за 1, 2 или даже 4 нед. до плановой операции. Пациенты с высокой мотивацией следуют этому совету, особенно если врач может вразумительно объяснить, почему предоперационная отмена препарата может быть полезна в долгосрочной перспективе.

Более правильный подход заключается в уменьшении дозы опиоидных препаратов ступенчато до половины или $\frac{1}{4}$ предоперационной дозы с планом восстановления полной дозировки в послеоперационном периоде. Толерантность к опиоидам уменьшается быстро, и прием в течение 5–7 дней уменьшенных доз опиоидов, как правило, достигает своей цели. Также была предложена быстрая предоперационная детоксикация, но этот путь ассоциируется с возможностью осложнений, характерных для самого метода [10].

В октябре 2019 г. на ежегодном собрании Американского общества регионарной анестезии и медицины боли были представлены результаты исследования 220 пациентов, которое показало, что 21% прекратили прием опиоидов в течение первых двух послеоперационных недель, 63% между 2-й и 6-й нед. и 16% продолжали прием опиоидов дольше 6 нед. Сам факт операции являлся независимым фактором риска развития опиоидной зависимости в США; 8,2% пациентов, которые не принимали опиоиды до операции, продолжают их прием более 6 мес. после операции и 1,41% – более 12 мес.

В то же время у пациентов, которые отказываются уменьшить дозы опиоидных препаратов, активно используют нелегальные наркотические препараты или находятся в состоянии психического кризиса, плановую операцию имеет смысл отложить до момента достижения стабильности. Для таких пациентов необходимо назначение консультации нарколога и психиатра. В случае экстренной операции необходимо собрать анамнез жизни пациента из дополнительных источников и рассматривать наркологическую и психиатрическую помощь частью лечения в ближайшем послеоперационном периоде.

Что делать с пациентом, который принимает бупренорфин. Лечение пациентов, принимающих бупренорфин, назначенный при боли или при опиоидной зависимости, представляет собой уникальную проблему. Этот опиоид, частичный μ (мю)-агонист и полный κ (каппа)-антагонист, эффективен в лечении хронической боли с меньшим риском злоупотребления, чем полные μ (мю)-агонисты. Этот препарат проявляет активность, примерно в 30 раз

превышающую эффективность морфина, тем самым надежно контролируя боль. В то же время бупренорфин вызывает значительно меньшую эйфорию и более предпочтителен для пациентов с проблемами зависимости.

В связи с особенностями фармакодинамики этого препарата полные μ -агонисты могут использоваться вместе с бупренорфином при одном условии: поскольку бупренорфин более тесно связан с опиоидными рецепторами, чем полные агонисты, его добавление к полному μ -агонисту (такому как морфин или фентанил) часто вызывает синдром отмены и не рекомендуется [3, 49]. В то же время добавление морфина или фentanила к бупренорфину не вызывает синдрома отмены, так как полные μ -агонисты не вытесняют бупренорфин с опиоидных рецепторов. Поэтому если пациент принимает бупренорфин в предоперационном периоде, его отменять не следует, но уменьшить дозу целесообразно. Исследования на животных подтверждают этот факт [36]. Должны также приниматься во внимание свойства бупренорфина предотвращать нейроэндокринные и иммунные изменения после операции [23].

Хотя единые четко установленные рекомендации по назначению бупренорфина в предоперационном периоде еще не определены, общие принципы употребления этого препарата отражены выше и основаны на последних публикациях и практике лечения боли. Общий подход заключается в уменьшении дозы до 8 мг в день за 5 дней до операции, если пациент принимает большую дозировку, и возвращение предоперационной дозы в ближайшем послеоперационном периоде. Такая тактика рекомендована Станфордским университетом [1] после того, как было установлено, что пациенты, прекращающие прием бупренорфина до операции, нуждались в гораздо больших дозах опиоидов в послеоперационном периоде. Предоперационная отмена бупренорфина у пациентов, которые стабильны на этом препарате, вызывает ненужные страдания и ухудшает хирургический исход [19].

Пациент с высоким уровнем тревоги. У многих пациентов повышен уровень тревоги перед операцией. Контроль тревоги улучшает хирургический прогноз, но использование бензодиазепинов необходимо минимизировать, поскольку эта группа препаратов ухудшает состояние после анестезии, усиливает действие седативных препаратов и повышает вероятность угнетения дыхания. Простое консультирование пациентов и рутинная предоперационная подготовка к стационарным условиям, как правило, достаточны для контролирования тревожного состояния. В исследовании L. Beydon et al. [9] показано, что употребление алпразолама, например, не более эффективно в этом плане, чем плацебо. Использование снотворных препаратов, как правило, достаточно для контроля предоперационной тревоги. Дополнительное использование мелатонина, лаванды и цветов *Citrus aurantium* может быть до-

статочно для пред- и послеоперационного лечения тревоги [2, 11, 26, 53].

Интраоперационный контроль боли

По данным статистики, примерно у 10% пациентов развивается хроническая послеоперационная боль [13]. Профессиональный контроль боли улучшает исход операций. Современный стандарт контроля интраоперационной боли основывается на мультимодальном принципе анестезии и включает использование местных анестетиков, регионарной анестезии и опиоидов. Такие лекарственные препараты, как кетамин, дексаметазон и кеторолак могут быть использованы в каждом конкретном случае [2, 11, 15, 25, 29]. В последнее время возрос интерес к использованию кетамина [13], но не все практикующие врачи согласны с его использованием в периоперационном периоде [30].

Во время ежегодной конференции Европейского общества анестезиологии в 2019 г. швейцарско-канадская группа исследователей на основе обзора электронных баз данных Medline и Pubmed представила оценку 25 контролируемых исследований, в которых приняли участие 1 496 пациентов. Для интраоперационного контроля боли использовались опиоиды, в основном ремифентанил. Было показано увеличение уровня послеоперационной боли пропорционально увеличению доз опиоидов, употребляемых во время операции. Основываясь на этом обзоре данных, Paul Garcia, директор службы нейроанестезиологии Ирвингского медицинского центра Колумбийского Университета в Нью-Йорке, подчеркнул важность гипералгезии, вызванной опиоидами. Подтверждена необходимость включения в периоперационный контроль боли методов регионарной анестезии, учета длительности операции, оценки риска делирия, определения опиоидной толерантности и времени полураспада применяемого опиоида (<https://www.painmedicineweb.com/Clinical-Pain-Medicine/Article/03-20/Higher-Doses-of-Intra-op-Opioids-Cause-Greater-Post-op-Pain/58178> – Май 21, 2020).

Повышенные дозы опиоидов, использованные во время операции, способны спровоцировать возникновение послеоперационного делирия, особенно у пожилых пациентов. Исследования Y. Moges et al. из медицинского центра университета Раш (Rush University Medical Center) показали, что интраоперационное использование таких агентов, как вазопрессоры, бензодиазепины, антихолинэргические препараты, дексаметазон или кетамин, не повышают риск развития делирия в этой возрастной группе. На основе данного исследования и в соответствии с рекомендациями американского общества гериатрии разработаны рекомендации по уменьшению риска послеоперационного делирия [4].

На ежегодном собрании Американского общества анестезиологов в 2019 г. (реферат, протокол А 1013, <http://anesthesiaexperts.com/uncategorized/high-intra-op-opioid-linked-post-op-delirium-elderly-outpa>

tients/) доктор Y. Morges представил анализ историй болезни 146 пациентов и отметил, что послеоперационный делирий был выявлен только у 6 из них. Пациенты, у которых не было делирия, получали в среднем не больше 10 мг эквивалентов морфина по сравнению с 40 ММЕ для тех, у которых послеоперационный делирий развился.

Как и в предыдущих исследованиях, тип первичной анестезии не влиял на частоту развития послеоперационного делирия ($p = 0,17$). Использование интраоперационных вазопрессоров ($p = 0,40$), дексаметазона ($p = 0,20$), кетамина ($p = 0,42$) или мидазолама ($p = 0,66$) не повлияло на развитие послеоперационного делирия. Кроме того, не выявлена связь между интраоперационным использованием эквивалентов фенилэфрина и развитием послеоперационного делирия ($p = 0,46$). Увеличение продолжительности операции также связано с использованием высоких доз опиоидов, поэтому рекомендуется более широкое применение регионарных блокад и дополнительных средств контроля боли во время более длительных оперативных вмешательств [62].

Такие препараты, как кетамин, дексаметазон и кеторолак, все чаще используют интраоперационно. Особенно вырос интерес к применению кетамина, хотя его использование остается спорным [31, 41, 48].

Систематический обзор, проведенный A. Zhu, H. A. Benzon, T. A. Anderson, показал, что недостаточно данных для обоснованного заключения о необходимости интраоперационного применения габапентина, магнезии, декстрометорфана, лидокаина, амантадина, прегабалина, эсмолола и кофеина, как это делается в некоторых медицинских центрах США [64]. Стоит отметить, что Федеральное бюро по надзору над лекарствами (FDA) выпустило предупреждение, касающееся использования кодеина и трамадола у детей [22].

Эпидуральная анестезия широко используется для контроля боли при различных хирургических вмешательствах, но этот метод невозможно использовать у всех пациентов. Множество исследований были проведены по употреблению внутривенного лидокаина как части мультимодального интраоперационного лечения пациента в целях уменьшения операционной боли и улучшения хирургического исхода. Обзор Кокрана выявил только незначительные или умеренные доказательства пользы применения лидокаина [39].

Еще один обзор Кокрана показал, что дексаметазон при интраоперационном использовании для купирования острой боли при абдоминальных вмешательствах у взрослых приводит к уменьшению употребляемых доз опиоидов [30]. Использование этого препарата было отмечено и при других хирургических сценариях [60].

Недавние исследования интраоперационного использования налоксона показали уменьшение послеоперационного использования опиоидов, ког-

да этот препарат комбинируется с высокими дозами ремифентанила при плановых операциях на щитовидной железе [38]. Сообщается, что 50 мг/кг витамина С путем внутривенного введения сразу после индукции анестезии уменьшает послеоперационную боль в течение первых 24 ч после вмешательства и снижает потребление морфина в раннем послеоперационном периоде. Аналогичным образом, согласно исследованию V. Ayatollahi et al., введение 3 г витамина С внутривенно во время операции уменьшает послеоперационную боль без усиления побочных эффектов у пациентов, перенесших увулопалатофарингопластику и тонзилэктомию [7].

Исследования на животных с травматическими повреждениями нервов показывают, что в раннем периоде после травмы нерва превентивная анальгезия уменьшает частоту и интенсивность хронического болевого синдрома. В этих случаях применение периневральной локальной блокады, системных внутривенных анестетиков, периневральное введение клонидина, системного габапентина, системных трициклических антидепрессантов и миноциклина уменьшают болевой синдром и, соответственно, снижают дозы опиоидов в течение нескольких дней или месяцев после лечения [13].

Употребление во время операции ибупрофена (внутривенно) ассоциируется с уменьшением побочных эффектов, вызываемых опиоидами, и улучшает контроль боли несмотря на снижение их доз. Исследование G. R. Diercks и J. Comins, результаты которого опубликованы в 2019 г., показало, что ибупрофен безопасен при тонзилэктомии у детей с шестимесячного возраста. Авторами также подтверждено отсутствие негативного влияния препарата на систему гемостаза [21].

При амбулаторных операциях, когда ожидается малоинтенсивная послеоперационная боль, используется эсмолол. Согласно исследованию A. M. Gelineau et al., этот антагонист $\beta 1$ -рецептора может уменьшить послеоперационную боль и дозы опиоидов [24]. Возможные механизмы, ответственные за этот клинический исход, включают блокаду потенциалуправляемых кальциевых каналов и регуляцию рецепторов NMDA [5].

Послеоперационный контроль боли

Несмотря на применение разумной стратегии по лечению боли перед и во время операции в сочетании с использованием современных анальгетиков и усовершенствованных систем их доставки, до 80% пациентов сообщают об умеренном или выраженном болевом синдроме в послеоперационном периоде [56]. Неадекватное послеоперационное обезболивание удлинняет процесс выздоровления и продолжительность госпитализации, увеличивает затраты на здравоохранение и снижает удовлетворенность пациентов лечением. Мультимодальный подход в послеоперационном периоде имеет решающее значение для общего успеха долгосрочного обезболивания. Следует учитывать как фармакологические, так и нефармакологические аспекты

обезболивания, включая психическое состояние пациента, его образование, ожидания от лечения, а также возможность использования альтернативных методов лечения (электростимуляция, акупунктура, биологически активные добавки, лекарственные травы, гипноз, музыкальная терапия и пр.).

Опиоиды остаются стандартом послеоперационной анальгезии и обычно выписываются на срок от 5 до 10 дней после операции или дольше в зависимости от тяжести операции или травмы [16, 55]. Как отмечалось выше, использование опиоидов может привести к побочным эффектам, таким как привыкание, делирий, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, моче- и желчевыводящих путей. Все это приводит к удлинению послеоперационной госпитализации.

Исследование G. C. McCarthy et al. показало, что после абдоминальных вмешательств внутривенное введение лидокаина снижает употребление опиоидов на 85% по сравнению с контрольной группой [46], что демонстрирует потенциальную пользу лидокаина за пределами интраоперационного применения.

Большие перспективы открывает использование лекарственных помп с локальным анестетиком в амбулаторном лечении пациентов, выписанных из стационара. Применение неопиоидных препаратов, местных анестетиков и регионарной анестезии может улучшить существующие послеоперационные анальгетические схемы [56].

В течение многих лет после операции используют малые дозы опиоидных антагонистов [20]. Как отмечают A. Movafegh и G. Shoeibi et al., ультрамалые внутривенные дозы налоксона снижают потребность в морфине, а также частоту и тяжесть вызванных опиоидом тошноты и рвоты у пациентов после гистерэктомии [47]. L. G. Maxwell et al. пришли к выводу, что у детей и подростков малая внутривенная доза налоксона может значительно уменьшить вероятность и тяжесть побочных эффектов, вызванных опиоидами, без уменьшения опиоидной анальгезии [45]. Многие исследования настоятельно рекомендуют при лечении умеренного и выраженного болевого синдрома внутривенное введение малых доз налоксона при инициации внутривенной анальгезии, контролируемой пациентами [14]. Впрочем, уменьшение потребности в опиоидах при таком подходе было найдено не во всех исследованиях [51].

Нельзя недооценивать использование парацетамола и габапентина в послеоперационном периоде, особенно в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами [54]. Внутривенные препараты парацетамола и мелоксикама [55] доступны на американском рынке и разрешены для применения при умеренной и выраженной боли, включая послеоперационную. Метаанализ, проведенный S. Han et al., показал значительное уменьшение употребления опиоидов в послеоперационном периоде при использовании габапентина [57].

Исследования цеlexкоксиба в послеоперационном периоде неоднозначны и показывают сомнительную эффективность этого препарата, по крайней мере после тонзиллэктомии [50].

Генетические аспекты. Фармакогеномика находит все большее применение в клинической медицине. Внимание хирургов и анестезиологов к этому подходу может облегчить выбор препаратов и избежать многих побочных эффектов лекарственных средств [54]. Тестирование генов, которые программируют продукцию ферментов цитохрома-450, становится все более распространенным [52]. Простой пример практического применения этих знаний – тестирование фермента 2D6. Тестирование CYP 2D6 имеет особое значение, так как он метаболизирует такие препараты, как кодеин и трамадол, которые не имеют болеутоляющей функции в отличие от активных метаболитов (морфин и десметилтрамадол соответственно). У многочисленных пациентов с мутациями этого гена эффективность кодеина и трамадола понижена или полностью отсутствует. С другой стороны, гиперактивность этого гена может привести к случайной передозировке кодеином и трамадолом, даже при использовании небольших доз. Активность фентанила, субстрата фермента 3A4, зависит от этого гена и может быть вычислена на основе генетического анализа [27]. Лидокаин метаболизируется ферментом 1A2, который нередко гиперактивен, за счет чего уменьшается эффективность этого препарата [6]. Дексаметазон перерабатывается ферментом 3A4. Этот перечень может быть продолжен. Кроме генов, которые определяют процесс фармакокинетики (такие как 2D6, 3A4 и др.), тестирование выявляет мутации генов, которые заведуют фармакодинамикой. Примерами могут служить гены OPR1 и OPR1, которые программируют образование и функцию μ - и κ -рецепторов соответственно. Несложно понять, что у пациентов с мутациями этих генов опиоиды будут мало- или неэффективны [61].

Следовательно, фармакогеномика может объяснить, почему у одних пациентов лекарства работают, а у других нет, или почему возникают тяжелые побочные эффекты. Фармакогеномика является важным аспектом современного индивидуального подхода в медицине.

Потенциальные подходы к постоперационному контролю боли. В таких сложных сценариях, как послеоперационное ведение больного, размер выборки, качество доказательств, неоднородность схем исследования и многие другие факторы имеют большое значение для нахождения оптимальных и индивидуальных схем обезболивания [33]. Многие подходы к исследованиям анекдотичны и движимы предпочтениями самого исследователя. Тем не менее поиск путей контроля боли перед, во время и после операции проходит интенсивно и, несомненно, приведет к новым открытиям и практическому применению. Например, технология использования стволовых клеток из пуповины но-

ворожденного (аллогенные клетки) или из костного мозга пациента (аутологичные клетки) быстро выходит на первый план лечения боли, включая послеоперационный контроль. Недавние исследования показывают, что стволовые клетки могут оказывать выраженный обезболивающий эффект для контроля воспалительной, нейропатической и раковой боли в экспериментальных условиях [28]. Мезенхимальные клетки (и аллогенные, и аутологичные) вовлечены в регенерацию соединительной

ткани и способствуют как заживлению ран, так и контролю боли [40].

Заключение

Знание новых подходов и средств лечения улучшает его исходы. Фармакологические сведения, изложенные в этом обзоре, могут помочь врачам найти системные подходы к успешному ведению пациентов.

Автор выражает благодарность Елене Зеркалиной за помощь в подготовке текста на русском языке.

The author expresses his deepest gratitude to Elena Zerkalina for her help in preparing the Russian version.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Aggarwal A. Presentation at American Academy of Pain Medicine Annual Meeting. March 15-19, 2017, Orlando, Florida.
- Akhlaghi M., Shabani G., Rafieian-Kopaei M. et al. Citrus aurantium blossom and preoperative anxiety // *Rev. Bras. Anesthesiol.* - 2011. - Vol. 61, № 6. - P. 702-712.
- Alford D. P., Compton P., Samet J. H. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy // *Ann. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 144, № 2. - P. 127-134.
- American Geriatrics Society's "Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults" // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2015. - Vol. 63, № 1. - P. 142-150.
- Anderson T. A. Presentation at International Anesthesia Research Society 2017 annual meeting (abstract 2566). May 6-9, 2017, Washington DC.
- Ayari I., Fedeli U., Saguem S. et al. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women // *Molec. Med. Reports* Published online, November 1, 2012. - P. 280-286 URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Role-of-CYP1A2-polymorphisms-in-breast-cancer-risk-Ayari-Fedeli/dce0f5f70cf486be005f10c520128875ace730c9>.
- Ayatollahi V., Dehghanpour F. S., Behdad S. et al. Effect of intravenous vitamin C on post-operative pain in uvulopalatopharyngoplasty with tonsillectomy // *Clin. Otolaryngol.* - 2017. - Vol. 42, № 1. - P. 139-143.
- Aynechi B. B., Cerrati E. W., Rosenberg D. B. et al. The efficacy of oral celecoxib for acute post-operative pain in face-lift surgery // *JAMA Facial Plast Surg.* - 2014. - Vol. 16, № 5. - P. 306-309.
- Beydon L., Rouxel A., Camut N. et al. Sedative premedication before surgery: A multicentre randomized study versus placebo // *Anaesth. Crit. Care Pain. Med.* - 2015. - Vol. 34, № 3. - P. 165-171.
- Blum J. M., Biel S. S., Hilliard P. E. et al. Preoperative ultra-rapid opiate detoxification for the treatment of post-operative surgical pain // *Med. Hypotheses.* - 2015. - Vol. 84, № 6. - P. 529-531.
- Braden R., Reichow S., Halm M. A. The use of the essential oil lavender to reduce preoperative anxiety in surgical patients // *J. Perianesth Nurs.* - 2009. - Vol. 24, № 6. - P. 348-355.
- Brinck E., Kontinen V. Ketamine in the treatment of acute pain // *Duodecim.* - 2017. - Vol. 133, № 9. - P. 863-868.
- Carroll I., Hah J., Mackey S. et al. Perioperative interventions to reduce chronic post-surgical pain // *J. Reconstr. Microsurg.* - 2013. - Vol. 29, № 4. - P. 213-222.
- Cepeda M. S., Africano J. M., Manrique A. M. et al. The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the post-operative period // *Pain.* - 2002. - Vol. 96, № 1-2. - P. 73-79.
- Chaparro L. E., Smith S. A., Moore R. A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2013. - Vol. 7. - CD008307.
- Chaudhary M. A., Schoenfeld A. J., Harlow A. F. et al. Incidence and predictors of opioid prescription at discharge after traumatic injury // *JAMA Surg.* - 2017. - 152, № 10. - P. 930-936.

REFERENCES

- Aggarwal A. Presentation at American Academy of Pain Medicine Annual Meeting. March 15-19, 2017, Orlando, Florida.
- Akhlaghi M., Shabani G., Rafieian-Kopaei M. et al. Citrus aurantium blossom and preoperative anxiety. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 2011, vol. 61, no. 6, pp. 702-712.
- Alford D.P., Compton P., Samet J.H. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann. Intern. Med.*, 2006, vol. 144, no. 2, pp. 127-134.
- American Geriatrics Society's "Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults". *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2015, vol. 63, no. 1, pp. 142-150.
- Anderson T.A. Presentation at International Anesthesia Research Society 2017 annual meeting (abstract 2566). May 6-9, 2017, Washington DC.
- Ayari I., Fedeli U., Saguem S. et al. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women. *Molec. Med., Reports Published online, November 1, 2012*, pp. 280-286. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Role-of-CYP1A2-polymorphisms-in-breast-cancer-risk-Ayari-Fedeli/dce0f5f70cf486be005f10c520128875ace730c9>.
- Ayatollahi V., Dehghanpour F.S., Behdad S. et al. Effect of intravenous vitamin C on post-operative pain in uvulopalatopharyngoplasty with tonsillectomy. *Clin. Otolaryngol.*, 2017, vol. 42, no. 1, pp. 139-143.
- Aynechi B.B., Cerrati E.W., Rosenberg D.B. et al. The efficacy of oral celecoxib for acute post-operative pain in face-lift surgery. *JAMA Facial Plast Surg.*, 2014, vol. 16, no. 5, pp. 306-309.
- Beydon L., Rouxel A., Camut N. et al. Sedative premedication before surgery: A multicentre randomized study versus placebo. *Anaesth. Crit. Care Pain. Med.*, 2015, vol. 34, no. 3, pp. 165-171.
- Blum J.M., Biel S.S., Hilliard P.E. et al. Preoperative ultra-rapid opiate detoxification for the treatment of post-operative surgical pain. *Med. Hypotheses*, 2015, vol. 84, no. 6, pp. 529-531.
- Braden R., Reichow S., Halm M.A. The use of the essential oil lavender to reduce preoperative anxiety in surgical patients. *J. Perianesth Nurs.*, 2009, vol. 24, no. 6, pp. 348-355.
- Brinck E., Kontinen V. Ketamine in the treatment of acute pain. *Duodecim*, 2017, vol. 133, no. 9, pp. 863-868.
- Carroll I., Hah J., Mackey S. et al. Perioperative interventions to reduce chronic post-surgical pain. *J. Reconstr. Microsurg.*, 2013, vol. 29, no. 4, pp. 213-222.
- Cepeda M.S., Africano J.M., Manrique A.M. et al. The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the post-operative period. *Pain*, 2002, vol. 96, no. 1-2, pp. 73-79.
- Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013, vol. 7, CD008307.
- Chaudhary M.A., Schoenfeld A.J., Harlow A.F. et al. Incidence and predictors of opioid prescription at discharge after traumatic injury. *JAMA Surg.*, 2017, 152, no. 10, pp. 930-936.

17. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Gabapentin decreases morphine consumption and improves functional recovery following total knee arthroplasty // *Pain Res Manag.* - 2009. - Vol. 14, № 3. - P. 217-222.
18. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2009. - Vol. 53, № 8. - P. 1073-1083.
19. Coluzzi F., Bifulco F., Cuomo A. et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients // *Ther. Clin. Risk Manag.* - 2017. - Vol. 13. - P. 1163-1173.
20. Crain S. M., Shen K. F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability // *Pain.* - 2000. - Vol. 84, № 2-3. - P. 121-131.
21. Diercks G. R., Comins J. Comparison of ibuprofen vs acetaminophen and severe bleeding risk after pediatric tonsillectomy: A noninferiority randomized clinical trial // *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* - 2019. - Vol. 145, № 6. - P. 494-500.
22. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>. Accessed January 5, 2018.
23. Franchi S., Panerai A. E., Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment // *Brain. Behav. Immun.* - 2007. - Vol. 21, № 6. - P. 767-774.
24. Gelineau A. M., King M. R., Ladha K. S. et al. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and post-operative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Anesth Analg.* - 2017. - Vol. 126, № 3. - DOI: 10.1213/ANE.0000000000002469. https://www.researchgate.net/publication/320390261_Intraoperative_Esmolol_as_an_Adjunct_for_Periooperative_Opioid_and_Postoperative_Pain_Reduction_A_Systematic_Review_Meta-analysis_and_Meta-regression.
25. Han C., Li X. D., Jiang H. Q. et al. The use of gabapentin in the management of post-operative pain after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials // *Med. Medicine (Baltimore)*. - 2016. - Vol. 95, № 23. - P. e3883.
26. Hansen M. V., Halladin N. L., Rosenberg J. et al. Melatonin for pre- and post-operative anxiety in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2015. - Vol. 4. - CD009861.
27. Hata S., Miki Y., Fujishima F. et al. Cytochrome 3A and 2E1 in human liver tissue: Individual variations among normal Japanese subjects // *Life Sci.* - 2010. - Vol. 86, № 11-12. - P. 393-401.
28. Huh Y., Ji R. R., Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain // *Front Immunol.* - 2017. - Vol. 8. - P. 1014.
29. Jeon Y., Park J. S., Moon S. et al. Effect of intravenous high dose Vitamin C on post-operative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomized controlled trial // *Pain. Res. Manag.* - 2016. - Vol. 2016. - P. 9147279.
30. Jessen L. L., Korvenius N. H., Moller A. M. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2016. - Vol. 2. - CD010358.
31. Joseph C., Gaillat F., Duponq R. et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* - 2012. - Vol. 42, № 4. - P. e58-e65.
32. Joseph T. T. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on preoperative anxiety, post-operative pain and morphine consumption // *Indian J. Anaesth.* - 2014. - Vol. 58, № 6. - P. 693-699.
33. Karlsen A. P., Wetterslev M., Hansen S. E. et al. Post-operative pain treatment after total knee arthroplasty: A systematic review // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12, № 3. - P. e0173107.
34. Khan Z. H., Rahimi M., Makarem J. et al. Optimal dose of pre-incision/post-incision gabapentin for pain relief following lumbar laminectomy: a randomized study // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2011. - Vol. 55, № 3. - P. 306-312.
35. Khan J. S., Margarido C., Devereaux P. J. et al. Preoperative celecoxib in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2016. - Vol. 33, № 3. - P. 204-214.
36. Ko J. C., Freeman L. J., Barletta M. et al. Efficacy of oral transmucosal and intravenous administration of buprenorphine before surgery for post-operative analgesia in dogs undergoing ovariectomy // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* - 2011. - Vol. 238, № 3. - P. 318-328.
17. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Gabapentin decreases morphine consumption and improves functional recovery following total knee arthroplasty. *Pain Res Manag.*, 2009, vol. 14, no. 3, pp. 217-222.
18. Clarke H., Pereira S., Kennedy D. et al. Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2009, vol. 53, no. 8, pp. 1073-1083.
19. Coluzzi F., Bifulco F., Cuomo A. et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2017, vol. 13, pp. 1163-1173.
20. Crain S.M., Shen K.F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain*, 2000, vol. 84, no. 2-3, pp. 121-131.
21. Diercks G.R., Comins J. Comparison of ibuprofen vs acetaminophen and severe bleeding risk after pediatric tonsillectomy: A noninferiority randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2019, vol. 145, no. 6, pp. 494-500.
22. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>. Accessed January 5, 2018.
23. Franchi S., Panerai A.E., Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain. Behav. Immun.*, 2007, vol. 21, no. 6, pp. 767-774.
24. Gelineau A.M., King M.R., Ladha K.S. et al. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and post-operative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Anesth Analg.*, 2017, vol. 126, no. 3. doi: 10.1213/ANE.0000000000002469. https://www.researchgate.net/publication/320390261_Intraoperative_Esmolol_as_an_Adjunct_for_Periooperative_Opioid_and_Postoperative_Pain_Reduction_A_Systematic_Review_Meta-analysis_and_Meta-regression.
25. Han C., Li X. D., Jiang H.Q. et al. The use of gabapentin in the management of post-operative pain after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 23, pp. e3883.
26. Hansen M.V., Halladin N.L., Rosenberg J. et al. Melatonin for pre- and post-operative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, vol. 4, CD009861.
27. Hata S., Miki Y., Fujishima F. et al. Cytochrome 3A and 2E1 in human liver tissue: Individual variations among normal Japanese subjects. *Life Sci.*, 2010, vol. 86, no. 11-12, pp. 393-401.
28. Huh Y., Ji R.R., Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain. *Front Immunol.*, 2017, vol. 8, pp. 1014.
29. Jeon Y., Park J.S., Moon S. et al. Effect of intravenous high dose Vitamin C on post-operative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomized controlled trial. *Pain Res. Manag.*, 2016, vol. 2016, pp. 9147279.
30. Jessen L.L., Korvenius N.H., Moller A.M. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016, vol. 2, CD010358.
31. Joseph C., Gaillat F., Duponq R. et al. Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, vol. 42, no. 4, pp. e58-e65.
32. Joseph T.T. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on preoperative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J. Anaesth.*, 2014, vol. 58, no. 6, pp. 693-699.
33. Karlsen A.P., Wetterslev M., Hansen S.E. et al. Post-operative pain treatment after total knee arthroplasty: A systematic review. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. e0173107.
34. Khan Z.H., Rahimi M., Makarem J. et al. Optimal dose of pre-incision/post-incision gabapentin for pain relief following lumbar laminectomy: a randomized study. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2011, vol. 55, no. 3, pp. 306-312.
35. Khan J.S., Margarido C., Devereaux P.J. et al. Preoperative celecoxib in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2016, vol. 33, no. 3, pp. 204-214.
36. Ko J.C., Freeman L.J., Barletta M. et al. Efficacy of oral transmucosal and intravenous administration of buprenorphine before surgery for post-operative analgesia in dogs undergoing ovariectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2011, vol. 238, no. 3, pp. 318-328.

37. Kokkinou M., Ashok A.H., Howes O.D. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders // *Mol. Psychiatry*. - 2018. - Vol. 23, № 1. - P. 59-69.
38. Koo C. H., Yoon S., Kim B. R. et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanyl-induced post-operative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial // *Br. J. Anaesth.* - 2017. - Vol. 119, № 6. - P. 1161-1168.
39. Kranke P., Jokinen J., Pace N. L. et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for post-operative pain and recovery // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015. - Vol. 7. - CD009642.
40. Kristjánsson B., Honsawek S. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration in osteoarthritis // *World J. Orthop.* - 2017. - Vol. 8, № 9. - P. 674-680.
41. Launo C., Bassi C., Spagnolo L. et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for post-operative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // *Minerva Anestesiol.* - 2004. - Vol. 70, № 10. - P. 727-738.
42. Looke T. D., Kluth C. T. Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement // *Orthopedics*. - 2013. - Vol. 36 (2 Suppl.). - P. 25-32.
43. Lu Y., Beletsky A., Cohn M. et al. Perioperative opioid use predicts postoperative opioid use and inferior outcomes after should arthroscopy [published online June 4, 2020]. *Arthroscopy*. doi:10.1016/j.arthro.2020.05.044.
44. Mahoori A., Noroozinia H., Hasani E. et al. The effect of preoperative administration of gabapentin on post-operative pain relief after herniorrhaphy // *Saudi J. Anaesth.* - 2014. - Vol. 8, № 2. - P. 220-223.
45. Maxwell L. G., Kaufmann S. C., Bitzer S. et al. The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study // *Anesth. Analg.* - 2005. - Vol. 100, № 4. - P. 953-958.
46. McCarthy G.C., Megalla S.A., Habib A.S. Impact of intravenous lidocaine infusion on post-operative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials // *Drugs*. - 2010. - Vol. 70, № 9). - P. 1149-1163.
47. Movafegh A., Shoeibi G., Ansari M. et al. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2012. - Vol. 56, № 10. - P. 1241-1249.
48. Moysé D. W., Kaye A. D., Diaz J. H. et al. Perioperative ketamine administration for thoracotomy pain // *Pain. Physician.* - 2017. - Vol. 20, № 3. - P. 173-184.
49. Navratilova E., Ji G., Phelps C. et al. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain // *Pain*. - 2019. - Vol. 160, № 4. - P. 824-832.
50. Ng T. T., Diamantaras D., Priestley J. L. et al. Is celecoxib a useful adjunct in the treatment of post-tonsillectomy pain in the adult population? A randomised, double-blind, placebo-controlled study // *J. Laryngol. Otol.* - 2017. - Vol. 131, № S1. - P. S18-S28.
51. Prabhu M., Bortoletto P., Bateman B. T. Perioperative pain management strategies among women having reproductive surgeries // *Fertil. Steril.* - 2017. - Vol. 108, № 2. - P. 200-206.
52. Preissner S. C., Hoffmann M. F., Preissner R. et al. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy // *PLoS ONE*. - 2013. - Vol. 8, № 12. - P. e82562.
53. Recro Pharma. Press Release: Phase III IV meloxicam clinical efficacy data in patients following abdominoplasty. October 10, 2017. <https://ir.recropharma.com/press-releases/detail/89/recro-pharma-presents-phase-iii-iv-meloxicam-clinical>.
54. Saba R., Kaye A. D., Urman R. D. Pharmacogenomics in Pain Management // *Anesthesiol Clin.* - 2017. - Vol. 35, № 2. - P. 295-304.
55. Scully R. E., Schoenfeld A. J., Nguyen L. L. et al. Defining optimal length of opioid pain medication prescription after common surgical procedures // *JAMA Surg.* - 2017. - Vol. 153, № 1. - P. 37-43.
56. Shang A. B., Gan T. J. Optimizing post-operative pain management in the ambulatory patient // *Drugs*. - 2003. - Vol. 63, № 9. - P. 855-867.
57. Singla N. K., Hale M. E., Davis J. C. et al. IV acetaminophen: Efficacy of a single dose for post-operative pain after hip arthroplasty: subset data analysis of 2 unpublished randomized clinical trials // *Am. J. Ther.* - 2015. - Vol. 22, № 1. - P. 2-10.
58. Snijdelaar D. G., Koren G., Katz J. Effects of perioperative oral amantadine on post-operative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study // *Anesthesiology*. - 2004. - Vol. 100, № 1. - P. 134-141.
37. Kokkinou M., Ashok A.H., Howes O.D. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 59-69.
38. Koo C.H., Yoon S., Kim B.R. et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanyl-induced post-operative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, no. 6, pp. 1161-1168.
39. Kranke P., Jokinen J., Pace N.L. et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for post-operative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015, vol. 7, CD009642.
40. Kristjánsson B., Honsawek S. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration in osteoarthritis. *World J. Orthop.*, 2017, vol. 8, no. 9, pp. 674-680.
41. Launo C., Bassi C., Spagnolo L. et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for post-operative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol.*, 2004, vol. 70, no. 10, pp. 727-738.
42. Looke T.D., Kluth C.T. Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement. *Orthopedics*, 2013, vol. 36 (2 suppl.), pp. 25-32.
43. Lu Y., Beletsky A., Cohn M. et al. Perioperative opioid use predicts postoperative opioid use and inferior outcomes after should arthroscopy [published online June 4, 2020]. *Arthroscopy*. doi:10.1016/j.arthro.2020.05.044.
44. Mahoori A., Noroozinia H., Hasani E. et al. The effect of preoperative administration of gabapentin on post-operative pain relief after herniorrhaphy. *Saudi J. Anaesth.*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 220-223.
45. Maxwell L.G., Kaufmann S.C., Bitzer S. et al. The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. *Anesth. Analg.*, 2005, vol. 100, no. 4, pp. 953-958.
46. McCarthy G.C., Megalla S.A., Habib A.S. Impact of intravenous lidocaine infusion on post-operative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*, 2010, vol. 70, no. 9, pp. 1149-1163.
47. Movafegh A., Shoeibi G., Ansari M. et al. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2012, vol. 56, no. 10, pp. 1241-1249.
48. Moysé D.W., Kaye A.D., Diaz J.H. et al. Perioperative ketamine administration for thoracotomy pain. *Pain, Physician.*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 173-184.
49. Navratilova E., Ji G., Phelps C. et al. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain. *Pain*, 2019, vol. 160, no. 4, pp. 824-832.
50. Ng T.T., Diamantaras D., Priestley J.L. et al. Is celecoxib a useful adjunct in the treatment of post-tonsillectomy pain in the adult population? A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J. Laryngol. Otol.*, 2017, vol. vol. 131, no. S1, pp. S18-S28.
51. Prabhu M., Bortoletto P., Bateman B.T. Perioperative pain management strategies among women having reproductive surgeries. *Fertil. Steril.*, 2017, vol. 108, no. 2, pp. 200-206.
52. Preissner S.C., Hoffmann M.F., Preissner R. et al. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e82562.
53. Recro Pharma. Press Release: Phase III IV meloxicam clinical efficacy data in patients following abdominoplasty. October 10, 2017. <https://ir.recropharma.com/press-releases/detail/89/recro-pharma-presents-phase-iii-iv-meloxicam-clinical>.
54. Saba R., Kaye A.D., Urman R.D. Pharmacogenomics in Pain Management. *Anesthesiol Clin.*, 2017, vol. 35, no. 2, pp. 295-304.
55. Scully R.E., Schoenfeld A.J., Nguyen L.L. et al. Defining optimal length of opioid pain medication prescription after common surgical procedures. *JAMA Surg.*, 2017, vol. 153, no. 1, pp. 37-43.
56. Shang A.B., Gan T.J. Optimizing post-operative pain management in the ambulatory patient. *Drugs*, 2003, vol. 63, no. 9, pp. 855-867.
57. Singla N.K., Hale M.E., Davis J.C. et al. IV acetaminophen: Efficacy of a single dose for post-operative pain after hip arthroplasty: subset data analysis of 2 unpublished randomized clinical trials. *Am. J. Ther.*, 2015, vol. 22, no. 1, pp. 2-10.
58. Snijdelaar D.G., Koren G., Katz J. Effects of perioperative oral amantadine on post-operative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. *Anesthesiology*, 2004, vol. 100, no. 1, pp. 134-141.

59. Sun E. C., Darnall B. D., Baker L. C. et al. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the post-operative period // *JAMA Intern. Med.* - 2016. - Vol. 176, № 9. - P. 1286-1293.
60. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic // *J. Pain. Res.* - 2017. - Vol. 10. - P. 1899-1904.
61. Taqi M. M., Faisal M., Zaman H. OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: implication on severity and treatment approaches // *Dovepress.* - 2019. - Vol. 12. - P. 361-368.
62. Tumber P. S. Optimizing perioperative analgesia for the complex pain patient: medical and interventional strategies // *Can. J. Anaesth.* - 2014. - Vol. 61, № 2. - P. 131-140.
63. Zengin S. U., Saracoglu A., Etiet Z. et al. The effects of preoperative oral pregabalin and perioperative intravenous lidocaine infusion on post-operative morphine requirement in patients undergoing laparotomy // *Pain. Res. Manag.* - 2015. - Vol. 20, № 4. - P. 179-182.
64. Zhu A., Benzon H. A., Anderson T. A. Evidence for the efficacy of Ssystemic opioid-sparing analgesics in pediatric surgical populations: a systematic review // *Anesth. Analg.* - 2017. - Vol. 125, № 5. - P. 1569-1587.
59. Sun E.C., Darnall B.D., Baker L.C. et al. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the post-operative period. *JAMA Intern. Med.*, 2016, vol. 176, no. 9, pp. 1286-1293.
60. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J. Pain Res.*, 2017, vol. 10, pp. 1899-1904.
61. Taqi M.M., Faisal M., Zaman H. OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: implication on severity and treatment approaches. *Dovepress.*, 2019, vol. 12, pp. 361-368.
62. Tumber P.S. Optimizing perioperative analgesia for the complex pain patient: medical and interventional strategies. *Can. J. Anaesth.*, 2014, vol. 61, no. 2, pp. 131-140.
63. Zengin S.U., Saracoglu A., Etiet Z. et al. The effects of preoperative oral pregabalin and perioperative intravenous lidocaine infusion on post-operative morphine requirement in patients undergoing laparotomy. *Pain Res. Manag.*, 2015, vol. 20, no. 4, pp. 179-182.
64. Zhu A., Benzon H.A., Anderson T.A. Evidence for the efficacy of Ssystemic opioid-sparing analgesics in pediatric surgical populations: a systematic review. *Anesth. Analg.*, 2017, vol. 125, no. 5, pp. 1569-1587.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Арбух Дмитрий Михайлович

профессор психиатрии и боли, Университет Индианы и Университет Марион, президент многопрофильной клиники боли «Индиана», экс-президент Русской американской медицинской ассоциации, член редакционной коллегии журнала *Current Psychiatry* и редактор журналов *Pain Medicine* и *Pain Management*, США.

E-mail: darbuck@indianapolyclinic.com

www.IndianaPolyclinic.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Dmitry M. Arbuck

Professor of Psychiatry and Pain Medicine at Indiana University and Marian University, President of Indiana Polyclinic, Past President of Russian American Medical Association, Member of Editorial Board of *Current Psychiatry Journal* and Editor of *Pain Medicine* and *Pain Management Journals*, USA.

Email: darbuck@indianapolyclinic.com,

www.IndianaPolyclinic.com



Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 2

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель: на основании обзора литературы показать, что при лечении тяжелой паренхиматозной острой дыхательной недостаточности необходимо, кроме респираторной поддержки, индивидуально и по показаниям использовать комплекс нереспираторных и фармакологических методов лечения, а также различных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с применением инновационных медицинских технологий и привлечением специалистов разного профиля.

Результаты: представлены алгоритмы рациональной комплексной и персонифицированной терапии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, которые нацелены на улучшение результатов лечения.

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 2 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 94-103. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-94-103

Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin (Part 2)

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 objective: based on the literature review to demonstrate that when managing severe parenchymal acute respiratory failure, in addition to respiratory support it is necessary to use comprehensive non-respiratory and pharmacological methods of treatment, as well as various diagnostic and therapeutic measures including innovative medical technologies and involvement of specialists of different profiles.

Results: the article presents procedures of rational integrated and personalized therapy in patients with acute respiratory failure which are aimed to improve treatment outcomes.

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 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 94-103. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-94-103

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

При лечении острой дыхательной недостаточности (ОДН) любой этиологии, кроме респираторной поддержки, не менее важным является комплексная и персонифицированная терапия каждого конкретного пациента. Естественно, в рамках одной статьи невозможно осветить все аспекты комплексного лечения пациентов с ОДН различного генеза, поэтому остановимся только на некоторых, наиболее принципиальных, по нашему мнению, вопросах интенсивной терапии пациентов с тяжелыми расстройствами дыхания.

Особенности инфузионной терапии в комплексном лечении тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Инфузионная терапия является одним из основных методов лечения пациентов в критическом состоянии. Аргументированный выбор качественного и количественного состава инфузионной терапии при острой массивной кровопотере, сепсисе, полиорганной недостаточности (ПОН), остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) остается одной

из наиболее актуальных проблем современной реаниматологии. При этом известно, что некардиогенный отек легких является одним из ведущих механизмов патогенеза паренхиматозной ОДН и особенно прямого ОРДС.

Накопление внесосудистой воды в легких при ОРДС любого генеза сопровождается ухудшением биомеханики и газообмена и является предиктором неблагоприятного исхода. Показано, что манифестация прямого ОРДС характеризуется быстрым развитием некардиогенного отека легких, выраженной легочной гипергидратации, лежащей в основе ухудшения биомеханики и газообмена, тогда как ведущим фактором ухудшения биомеханики и газообмена при развитии непрямого ОРДС является диффузное ателектазирование, а не отек легких.

Анализ результатов применения различных стратегий инфузионной терапии и разных инфузионных препаратов при лечении пациентов с ОДН показал преимущества рестриктивной стратегии инфузионной терапии при тяжелой ОДН и ОРДС, реализация

которой ассоциируется с улучшением газообмена и снижением летальности при ОРДС любой этиологии. При манифестации ОРДС показана сбалансированная инфузионная терапия в условиях комплексного мониторинга с обеспечением адекватного коллоидно-осмотического давления плазмы крови и поддержанием отрицательного гидробаланса.

Транскапиллярная утечка вследствие повреждения структур эндотелия капилляров и гликокаликса является одним из ведущих механизмов развития водно-секторальных нарушений, гипергидратации и отеков у пациентов в критическом состоянии вне зависимости от причин его развития. Повреждение структур аэрогематического барьера является причиной транскапиллярной утечки и развития интерстициального и альвеолярного отека легких при ОРДС разного генеза. Так как в настоящее время не существует эффективных методов протекции развития феномена транскапиллярной потери жидкости, сбалансированная инфузионная терапия и комплексный мониторинг позволяют улучшить результаты лечения этой патологии.

По нашим данным, при ОРДС вследствие панкреатогенного сепсиса применение 40–60 г/сут 20%-ного раствора альбумина сопровождалось уменьшением периферических отеков и легочной гипергидратации, сокращением продолжительности респираторной поддержки, использования симпатомиметиков и снижением летальности. Выявлено критическое значение содержания альбумина в плазме крови у пациентов данного контингента (менее 28 г/л), которое является критерием обязательного введения этого препарата при наличии тяжелых дыхательных расстройств.

Учитывая возможные отрицательные эффекты трансфузии компонентов крови на легкие (легочное повреждение, ассоциированное с трансфузией), в каждой конкретной клинической ситуации необходимо объективно оценивать отношение риск/польза при решении вопроса о проведении трансфузионной терапии у таких пациентов. Данные литературы и результаты наших исследований показывают, при уровне гемоглобина крови более 75 г/л следует ограничить применение компонентов крови и воспользоваться современными сбалансированными кристаллоидными или коллоидными препаратами.

Результаты выполненных исследований показали, что у пациентов с ОДН вследствие острой массивной кровопотери и сепсиса включение в состав инфузионной терапии гелофузина позволило быстрее скорректировать показатели центральной и периферической гемодинамики, транспорта и потребления кислорода при достоверно меньших объемах инфузии, с достоверно меньшим накоплением внесосудистой жидкости в легких и менее выраженными нарушениями газообмена по сравнению с использованием кристаллоидных препаратов. Применение альбумина и гелофузина в составе инфузионной терапии у пациентов с острой массивной кровопотерей, сепсисом, ПОН и ОРДС позволяет

сократить объем инфузий, снизить инотропную поддержку, избежать чрезмерного накопления внесосудистой жидкости в легочном интерстиции, уменьшить риск развития нарушений газообмена в легких и улучшить результаты лечения.

Наши исследования показали, что накопление внесосудистой жидкости в легких является не только предиктором прогрессирования ОДН и фактором, ухудшающим исход заболевания, но и ограничивает клиническую эффективность положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), приема «открытия» легких и искусственной вентилиции легких (ИВЛ) в прон-позиции. Поэтому при манифестации паренхиматозной ОДН показана сбалансированная инфузионная терапия в условиях комплексного мониторинга с поддержанием отрицательного гидробаланса.

Экстракорпоральные методы терапии в комплексном лечении тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

При развитии тяжелой ОДН у пациентов в критическом состоянии, часто на фоне ПОН, в ряде случаев эффективным является применение экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ), в том числе и по внепочечным показаниям. Развитие медицинских технологий сделало доступным в повседневной клинической практике использование инновационных методов протезирования функции почек, коррекции тяжелых водно-секторальных, электролитных и метаболических нарушений. Наиболее часто в таких ситуациях применяется продленная вено-венозная гемодиализация или гемодиализ. Использование этих методов особенно актуально у пациентов с тяжелой ОДН, сопровождающейся выраженной легочной гипергидратацией. В этой ситуации своевременное начало продленной гемодиализации позволяет контролировать и корректировать не только накопление внесосудистой жидкости в легких, но и состояние внелегочных легочных секторов организма. Уменьшение легочной гипергидратации улучшает биомеханику, газообмен и функциональное состояние легких, что позволяет снизить агрессивность используемых методов лечения ОДН.

Параллельно с контролем водных секторов организма ЭМЛ позволяет элиминировать ряд эндогенных медиаторов воспаления. Бесконтрольный медиатоз у пациентов в критическом состоянии, вне зависимости от причин его развития, является одним из ведущих механизмов развития ПОН, ОДН и ОРДС. Действительно, эндогенные медиаторы воспаления реализуют свои отрицательные эффекты через повреждение структур аэрогематического барьера и приводят тем самым к вторичному повреждению легких. Поэтому применение ЭМЛ является патогенетически обоснованным методом лечения пациентов с вторичной ОДН и непрямым ОРДС.

Учитывая сложную и дорогостоящую технологию ЭМЛ, отсутствие четких алгоритмов их применения у пациентов с тяжелой ОДН по внепочечным по-

казаниям в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), остаются нерешенными вопросы о наиболее оптимальных и эффективных протоколах их использования в комплексной терапии тяжелой ОДН. Нами показано, что у пациентов с абдоминальным хирургическим сепсисом и ПОН начало процедуры ЭМЛ при $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ сопровождается не только улучшением биомеханики и газообмена, но и сокращением продолжительности респираторной поддержки, пребывания в ОРИТ и летальности по сравнению с аналогичными пациентами, у которых процедуру ЭМЛ начинали при $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$. В ходе этих исследований показано, что накопление внесосудистой жидкости в легких не только ухудшает биомеханику и легочный газообмен, но и является предиктором летальности у больных данного контингента.

Внедрение в клиническую практику нового поколения фильтров с большей пропускной способностью и сорбционной активностью, способных эффективно элиминировать пул средних молекул, инновационных методов селективного плазмафереза, селективной сорбции (LPS-сорбции и др.), помогает таким пациентам пережить критическое состояние. В настоящее время изучены далеко не все механизмы положительного влияния этих методов на биомеханику легких и газообмена при тяжелой ОДН и ОРДС.

Нутритивное обеспечение пациентов с тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточностью

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость адекватного нутритивного обеспечения пациентов, находящихся на лечении в стационаре, особенно в ОРИТ. Это еще более актуально для пациентов с тяжелой ОДН на всех этапах лечения и проведения респираторной поддержки. Известно, что дефицит калорий и нутриентов ассоциируется с увеличением частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, продолжительности респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ.

В настоящее время разработаны четкие алгоритмы проведения нутритивного обеспечения пациентов с тяжелой ОДН различного генеза при респираторной поддержке: калораж – 25–30 ккал/кг в 1 сут, белки – 1,2–1,5 г/кг в 1 сут, углеводы – 1,4–2,0 г/кг в 1 сут, жиры – 1,4–1,5 г/кг в 1 сут, глутамин – 0,2–0,4 г/кг в 1 сут, азотистый баланс – 0/+1–2 г/сут. Соотношение компонентов: белки – 20–25%; углеводы – 25–30%; жиры – 50%. Вместе с тем хорошо организованные исследования не выявили реальных преимуществ иммунонутриентов или препаратов, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами, по сравнению со стандартными нутриентами.

У всех пациентов в отделении реанимации, в том числе у пациентов с тяжелой ОДН различного генеза, показано:

- раннее начало энтерального питания,
- профилактика развития и лечение дисфункции желудочно-кишечного тракта,

- профилактика развития, своевременная и адекватная терапия внутрибрюшной гипертензии и компартмент-синдрома,
- строгие показания для парентерального нутритивного обеспечения,
- мониторинг жидкостного баланса и водных секторов организма при парентеральном нутритивном обеспечении,
- контроль гликемического статуса при энтеральном и особенно парентеральном нутритивном обеспечении,
- сбалансированная нутритивная поддержка,
- включение в состав питания глутамина,
- фракционное введение питания при назогастральном способе энтерального введения питания,
- использование энтероматов при назоинтестинальном способе энтерального введения питания,
- использование метаболического мониторинга,
- использование положения пациента в ортостазе 30–45° при проведении энтерального питания,
- селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта у пациентов с сепсисом,
- использование прокинетиков, пробиотиков, своевременное прекращение антибиотикотерапии,
- своевременное удаление зондов и дренажей и т. д.

Адекватное и персонализированное нутритивное обеспечение на всех этапах лечения пациентов с тяжелой ОДН любой этиологии обеспечивает не только улучшение функционального состояния легких, но и сокращение частоты легочных и внелегочных осложнений (в том числе и гнойно-септических), продолжительности респираторной поддержки, лечения в ОРИТ и летальности.

Возможности баротерапии при лечении острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

В ряде клинических ситуаций в комплексное лечение ОДН по показаниям возможно включение гипербарической оксигенации (ГБО) (рекомендации ЕСНМ в Европе и УНМС в США). Суть ГБО заключается в создании в герметичной барокамере давления выше атмосферного и повышенной концентрации кислорода, в результате чего ткани организма получают дозу кислорода в 6 раз больше, чем в обычных условиях. Кроме прямой компенсации недостатка кислорода в тканях организма, ГБО активирует различные компенсаторные и протекторные реакции, оказывающие положительные эффекты на органы и системы. Также гипербарическая баротерапия обладает антимикробными, противоинфекционными, противовоспалительными, противоотечными и репаративными эффектами.

Накопленный многолетний опыт применения ГБО позволил найти для нее нишу в комплексном лечении самых разных заболеваний:

- критическая и хроническая ишемия конечностей, в том числе и после реконструктивных операций,
- болезни, связанные с декомпрессией,

- инсульт спинного и головного мозга,
- хронические и плохо заживающие язвы, а также раны (независимо от происхождения),
- парезы голосовых связок гортани, которые были получены после хирургического вмешательства на шее и щитовидной железе и после ИВЛ,
- острая нейросенсорная тугоухость,
- тяжелые формы анемии (синдром Рандю – Ослера включительно),
- травмы с компартментным синдромом и разрывом тканей,
- внутричерепные болезни мозга, внутричерепные абсцессы и острые черепно-мозговые травмы,
- нейроциркулярная дистония и цереброваскулярная болезнь,
- радиационное поражение различных областей организма (цистит, проктит и др.),
- остеомиелит,
- восстановление после сложных пластических операций (лор, челюстно-лицевая и эстетическая хирургия, урология),
- нейрогенный мочевого пузыря и восстановление после операций на мочевом пузыре,
- язвы 12-перстной кишки и желудка, язвенные колиты, которые проявили устойчивость к стандартному лечению.

ГБО сама по себе не является непосредственным методом лечения ОДН. Однако результаты выполненных нами исследований по возможности применения ГБО в комплексной терапии ОДН различного генеза показали, что этот метод может эффективно непосредственно воздействовать на причины, вызвавшие развитие ОДН, например, при острой тяжелой анемии и блокаде кислородо-транспортной функции гемоглобина (отравление метгемоглобинообразователями, СО, продуктами горения). Его опосредованное воздействие может быть реализовано при некротизирующей инфекции, газовой гангрене, краш-травме, газовой/воздушной эмболии, вазоспазме при черепно-мозговой травме, субарахноидальном кровоизлиянии, реперфузионном синдроме после ревазуляризации и т. д.

Современные барокамеры позволяют проводить ГБО у пациентов в условиях респираторной поддержки с нестабильной кардиогемодинамикой, а также у трахеостомированных пациентов. Наш опыт показал, что сеансы ГБО позволяют сократить продолжительность респираторной поддержки, частоту развития легочных и внелегочных гнойно-септических осложнений, продолжительность отлучения от ИВЛ. Вместе с тем для этого метода характерны ограничения и противопоказания. Так, ГБО не рекомендуется пациентам со следующими состояниями: любые заболевания, сопровождаемые судорогами, гипертермия 38°C и выше, заболевания среднего уха и придаточных пазух (как в состоянии ремиссии, так и при обострении), онкологические заболевания, клаустрофобия, высококонтагиозные бактериальные и/или вирусные инфекции.

Комплексная противоионфекционная защита пациентов с тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточностью

Важным фактором, обеспечивающим эффективность лечения тяжелой ОДН, является строгое выполнение комплекса мероприятий по противоионфекционной защите легких у пациентов в условиях респираторной поддержки. Известно, что рациональная антибактериальная, противовирусная и антифунгинальная терапия улучшает результаты лечения пациентов в ОРИТ. При этом необходимо проводить мониторинг микробиологического пейзажа отделения, ПЦР-диагностику, контроль иммуноглобулинов, бронхоальвеолярный лаваж, выполнять адекватную хирургическую санацию гнойно-септических очагов. Антибактериальная, противовирусная и антифунгинальная терапия должны быть назначены своевременно и адекватно состоянию больного, корректироваться в соответствии с микробиологическим профилем отделения, лабораторными данными, с соблюдением принципов деэскалации и эскалации, контроля эффективности и своевременным прекращением. Это особенно актуально для пациентов в условиях респираторной поддержки, когда продолжительность инвазивной ИВЛ напрямую коррелирует с ростом частоты развития вентилятор-ассоциированных трахеобронхита и пневмонии (ВАП). К сожалению, летальность вследствие нозокомиальной и ВАП, гнойно-септических осложнений (в ОРИТ летальность при нозокомиальной пневмонии достигает 76%, атрибутивная летальность – 10–36%) превосходит таковую вследствие гипоксемии.

Основные направления противоионфекционной защиты пациентов с ОДН и ИВЛ:

- мониторинг микробиологического пейзажа ОРИТ,
- ПЦР-диагностика,
- контроль иммуноглобулинов крови,
- бронхоальвеолярный лаваж,
- адекватная хирургическая санация гнойно-септических очагов,
- адекватная и своевременная стартовая антибактериальная, противовирусная и антифунгинальная терапия,
- соблюдение принципов деэскалации и эскалации антибактериальной, противовирусной и антифунгинальной терапии,
- своевременная коррекция антибактериальной, противовирусной и антифунгинальной терапии,
- своевременное прекращение антибактериальной, противовирусной и антифунгинальной терапии,
- комплексный мониторинг,
- строгое соблюдение правил асептики, антисептики и противоэпидемических мероприятий.

Вместе с тем известно, что соблюдение достаточно простых, но принципиально необходимых правил асептики и антисептики позволяет пре-

дотворить развитие многочисленных легочных и внелегочных гнойно-септических осложнений при существенных фармакоэкономических преимуществах. Обязательными являются выполнение следующих общих правил:

- антисептическая обработка рук медперсонала перед контактом с больным,
- использование спиртового антисептика при обработке рук,
- не использовать пропитанные антисептиками салфетки и шарики при обработке рук,
- обязательная обработка рук медперсонала на всех этапах перед и после контакта с больным,
- обязательная обработка рук антисептиком при переходе от контаминированного к неконтаминированному участку тела больного и при контакте с рядом расположенным медицинским оборудованием,
- использование стерильных перчаток при любых манипуляциях с больным,
- использование стерильных перчаток при санации трахеобронхиального дерева.

Базовые алгоритмы обеспечения противоинфекционной защиты и ухода за дыхательными путями (ДП) пациента в условиях ИВЛ:

- использование исключительно стерильного и одноразового оборудования для ИВЛ и ухода за ДП,
- замена дыхательного контура по показаниям (загрязнение, разгерметизация, повреждение и т. д.), 1 раз в 5–7 сут,
- использование бактериальных фильтров не снижает частоту развития ВАП,
- применение закрытых аспирационных систем (оптимальная продолжительность использования не установлена),
- предпочтительное использование теплообменников перед тепловыми увлажнителями (кроме больных с высоким риском обструкции ДП),
- использование стерилизованной или пастеризованной воды в увлажнителе,
- своевременное удаление конденсата из дыхательного контура,
- использование современных дыхательных контуров, исключающих накопление конденсата,
- использование стерильных растворов для эндотрахеального применения,
- использование современных трахеостомических трубок с манжетками «низкого давления» (25–30 см вод. ст.).

Обязательные противоинфекционные мероприятия в условиях длительной инвазивной ИВЛ:

- регулярное удаление секрета из надманжеточного пространства,
- исключение кляпа при оротрахеальной интубации,
- регулярная обработка ротовой полости, рото- и носоглотки антисептиками,
- селективная деконтаминация кишечника показана пострадавшим с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, больным с аб-

доминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, после трансплантации печени, с оценкой по АРАСНЕ II 20–29 баллов,

- удаление секрета из ротоглотки и надманжеточного пространства перед экстубацией,
- ИВЛ в положении ортостаза 30–45°, особенно при проведении энтерального питания,
- минимизация применения миорелаксантов и седативных препаратов,
- ранний перевод пациентов на энтеральное питание,
- ранняя мобилизация, вертикализация, побудительная спирометрия, глубокое дыхание, стимуляция откашливания, вибромассаж и т. д.,
- своевременное удаление всех инвазивных устройств, катетеров, дренажей и т. д.,
- использование только индивидуальных компонентов для системы санации и резервуара для сбора секрета,
- использование термических или химических методов дезинфекции респираторного оборудования,
- тщательная очистка оборудования перед стерилизацией,
- ежедневная термическая дезинфекция системы для санации и резервуара для сбора секрета.

Таким образом, при лечении пациентов с ОДН в условиях ИВЛ неоспоримым принципом является положение – все, что контактирует с больным и верхними ДП больного, всегда должно быть стерильным, одноразовым, минимально достаточным/необходимым. Принципиальным в отношении соблюдения врачебных и средним медицинским персоналом правил асептики, антисептики и комплексной защиты больных в ОРИТ в условиях ИВЛ является не только «знать, как надо», но и всегда поступать «как надо».

Эндобронхиальная антибиотикотерапия

В рамках комплексной противоинфекционной защиты легких при респираторной поддержке нельзя забывать об эндобронхиальной антибиотикотерапии (ЭА). ЭА позволяет создавать высокую концентрацию антибиотиков непосредственно в очаге инфекции, дает возможность комбинировать ингаляционное и системное введение антибиотиков, снижает частоту развития трахеобронхита, нозокомиальной пневмонии, ВАП и сокращает продолжительность их лечения, уменьшает риски побочных эффектов антибиотиков, снижает риск развития антибиотикорезистентной флоры в ОРИТ. Для ЭА могут быть использованы колистин, тобрамицин, цефалоспорины, амфотерицин В, пентамидин и т. д. Для увеличения клинической эффективности ЭА должны быть использованы современные ультразвуковые и mesh-небулайзеры с пьезоэффектом, которые позволяют достичь размера капель аэрозоля 2,1 мкм, при котором в легкие попадает до 70% дозы лекарственного препарата.

Возможно как профилактическое, так и лечебное эндобронхиальное введение некоторых противовирусных препаратов (Реленза и т. д.).

Ингаляционная терапия при лечении тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Кроме ЭА, в условиях оксигенотерапии, НИВЛ, ИВЛ важным аспектом лечения паренхиматозной ОДН является обеспечение проходимости верхних ДП и эффективная эвакуация мокроты. Эти меры являются одинаково необходимыми при ОДН различного генеза как в условиях спонтанного дыхания, так и при любом способе респираторной поддержки. Поэтому эти пациенты должны по показаниям системно и/или эндотрахеально получать соответствующую медикаментозную терапию. Использование различных протоколов индивидуального применения ингаляционной химиотерапии (бронходилататоры, муколитики, гормоны, сурфактант, антибиотики и т. д.) с учетом причин развития паренхиматозной ОДН, метода ИВЛ, стадии заболевания, пола и возраста пациента, характера сопутствующей патологии позволяет существенно улучшить функциональное состояние бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, снизить частоту развития легочных и внелегочных осложнений, сократить продолжительность респираторной поддержки, лечения в ОРИТ, материальные затраты и летальность.

Ингаляционная терапия особенно актуальна у пациентов с первичной или вторичной пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких и другими хроническими бронхолегочными заболеваниями, у канюленосителей и т. д. Сочетанное использование ингаляционной терапии и любого способа респираторной поддержки с позиционной терапией, ЭА и прочими методами респираторной терапии улучшает результаты лечения ОДН различного генеза.

Кондиционирование газовой смеси при лечении тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

У пациентов с ОДН, особенно в условиях респираторной поддержки, важно помнить о необходимости увлажнения, согревания и обеззараживания вдыхаемого воздуха как принципиального механизма защиты легких. При любом способе респираторной поддержки невозможно адекватное увлажнение, согревание и обеззараживание вдыхаемой газовой смеси, поэтому при тяжелой ОДН и длительной ИВЛ необходимо использование активного увлажнения и ее согревания с применением инновационных дыхательных контуров, исключающих появление конденсата. Известно, что стандартные теплооблагодоточные фильтры должны использоваться исключительно при непродолжительной ИВЛ у пациентов с интактными легкими. Применение современных методов кондиционирования воздушно-кислородной смеси одинаково актуально как при любых способах неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) (особенно при их продолжительном использовании), так и на всех этапах инвазивной ИВЛ, а также при отлучении от

респиратора. Следует помнить, что игнорирование или неадекватная реализация этого положения неизбежно приведет к ухудшению функционального состояния верхних ДП и легких, увеличению частоты развития вентилятор-ассоциированных трахеобронхита и пневмонии и снизит эффективность проводимого лечения.

Профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов при лечении тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Пациенты с ОДН различного генеза в условиях ИВЛ представляют самый тяжелый контингент в ОРИТ. Кроме отсутствия эффективного спонтанного дыхания, эти пациенты, как правило, являются самыми малоподвижными, особенно при тяжелом неврологическом дефиците и/или в условиях медикаментозной седации. Именно поэтому они имеют наиболее высокие риски развития самых разнообразных осложнений, в том числе и тромбозов глубоких вен нижних конечностей и фатальных тромбоэмболических осложнений. Данные литературы и результаты выполненных нами исследований показали линейную зависимость роста частоты развития тромбозов глубоких вен нижних конечностей в зависимости от продолжительности ИВЛ. Это особенно актуально у пациентов с COVID-19, которые, по разным данным, имеют повышенные риски развития коагулопатии, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

В связи с этим у пациентов с ОДН различного генеза при респираторной поддержке, включая ИВЛ, необходимо тщательно выполнять протоколы регулярного сонографического скрининга сосудов и применять комплекс медикаментозной и немедикаментозной профилактики развития данных осложнений.

Обезболивание, медикаментозная седация и миоплегия при лечении тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Многим пациентам с паренхиматозной ОДН при ИВЛ требуется седоанальгезия, а иногда, строго по показаниям, кратковременная нейромышечная блокада. Согласно современным представлениям, предпочтительнее использовать проводниковые методы обезболивания. Необходимо исключить применение наркотических анальгетиков, барбитуратов и миорелаксантов для синхронизации пациента с респиратором!

При необходимости кратковременного угнетения сознания пациента целесообразно использовать управляемую медикаментозную седацию препаратами с минимальным угнетением функции внешнего дыхания. В очень ограниченном ряде клинических ситуаций (множественные двусторонние переломы ребер и грудины, отек-набухание головного мозга, гипертермия, тяжелый сепсис, шок, прон-позиция), наряду с медикаментозной седацией, возможно кратковременное болюсное применение миорелаксантов, но не рутинное их использование.

В каждой клинической ситуации медикаментозная седация и миоплегия должны быть использованы исключительно кратковременно для уточнения и соответствующей коррекции причин, приведших к необходимости их применения!

Данные литературы и результаты наших исследований показали, что при лечении ОДН любой этиологии ограничение использования седативных препаратов и миорелаксантов в условиях ИВЛ позволяет существенно снизить частоту развития различных легочных и внелегочных, в том числе и гнойно-септических, осложнений, продолжительность респираторной поддержки и лечения в ОРИТ, а также развития в последующем у пациентов когнитивных расстройств.

Активизация пациентов и кинезиотерапия при лечении тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности

Как уже было отмечено выше, пациенты с паренхиматозной ОДН в условиях респираторной поддержки являются самыми малоподвижными в ОРИТ. Поэтому они нуждаются в проведении кинетической терапии на протяжении всего периода лечения. Пассивная и активная кинетическая терапия позволяет эффективно профилактировать развитие трофических нарушений, легочных и внелегочных гнойно-септических осложнений, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Кроме того, кинетическая терапия позволяет улучшить регионарные вентиляционно-перфузионные отношения, биомеханику и газообмен в легких, мукоцилиарный клиренс, функциональное состояние и дыхательные функции легких, а также сократить продолжительность респираторной поддержки и продолжительность лечения в ОРИТ.

При лечении ОДН, наряду с кинетической терапией, необходимо помнить и о восстановительном лечении, которое включает разные методы физио- и кинезиотерапии. Восстановительное лечение должно проводиться у всех пациентов в ОРИТ и начинаться как можно раньше (при отсутствии объективных противопоказаний), с пассивных методов, лечения положением и вертикализацией (особенно у пациентов с неврологическим дефицитом) с постепенным переходом на активные методы (индивидуально, с учетом диагноза и состояния пациента).

Важно, что эти методики могут быть использованы в условиях любого способа респираторной поддержки. Данные литературы и результаты наших исследований показали, что включение в комплекс терапевтических мероприятий этих достаточно простых и малозатратных технологий позволяет избежать развития многих легочных и внелегочных осложнений, сократить материальные затраты на лечение данного контингента пациентов.

Профилактика развития персистирующего критического состояния

Так называемое персистирующее критическое состояние (приобретенная функциональная слабость, задержка функционального восстановления),

характерное для пациентов, длительное время находящихся в ОРИТ, особенно часто встречается при ОДН и после длительной ИВЛ. Наиболее частыми причинами его развития являются нутритивная недостаточность, адинамия, длительное вынужденное положение и гиподинамия, наличие контаминированных локусов, длительная медикаментозная седация, длительная миоплегия и неврологический дефицит.

Наиболее актуальные принципы профилактики развития этого осложнения:

- адекватное нутритивное обеспечение на всех этапах лечения;
- минимизация применения седативных препаратов;
- минимизация применения наркотических анальгетиков;
- минимизация применения миоплегии;
- ранняя активизация пациентов, кинезиотерапия;
- активное использование НИВЛ, ранняя экстубация,
- респираторная терапия, использование респираторных тренажеров,
- комплексная противoinфекционная защита легких и пациента,
- оптимизация (рациональное ограничение) методов интенсивной терапии и инвазивного мониторинга,
- интенсивный уход за пациентом.

Принципиальным вопросом является реабилитация пациентов данного контингента как на этапе лечения в стационаре, так и после выписки из ОРИТ и клиники. Не вызывает сомнений необходимость проведения комплексной персонализированной терапии паренхиматозной ОДН, а также специальной респираторной реабилитации на всех этапах лечения с использованием инновационного медицинского оборудования и участием команды специалистов разного профиля.

Транспортировка пациентов с тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточностью

Пациенты в тяжелом состоянии, в том числе и с ОРДС, часто нуждаются во внутрибольничной или внебольничной транспортировке. При ее осуществлении существенно увеличивается риск развития критических эпизодов, обусловленных объективными трудностями поддержания витальных функций. Это особенно актуально для пациентов на ИВЛ. Развитие эпизодов гипоксемии, гиперкапнии у них существенно ухудшает результаты лечения, а иногда может стать фатальным. Поэтому организация процесса эффективной и безопасной транспортировки этих пациентов представляется важной медицинской проблемой.

Согласно современным представлениям, хорошо оснащенная выездная анестезиолого-реанимационная бригада (ВЦР) должна быть обязательным структурным подразделением современных многопрофильных стационаров. Персонал ВЦР должен

состоять из врачей – анестезиологов-реаниматологов и среднего медицинского персонала – анестезиологов, обладающих современными теоретическими знаниями и практическими навыками, проходящих в установленные сроки аттестацию, сертификацию. Бригады ВЦР должны быть оснащены современным портативным реанимационным оборудованием, медикаментами, мобильной лабораторией, разнообразной медицинской спецтехникой, реанимобилем. Сотрудники ВЦР не только осуществляют высококвалифицированную транспортировку тяжелых реанимационных пациентов в тяжелом состоянии, но и диагностическую и консультативную помощь.

В настоящее время существуют четкие показания, противопоказания, алгоритмы и протоколы внутрибольничной и внебольничной транспортировки пациентов с различными заболеваниями, ранениями и травмами, в том числе и с тяжелой ОДН различного генеза. Это позволяет существенно снизить частоту развития самых разнообразных критических инцидентов во время транспортировки, прежде всего связанных с нарушениями функции дыхания.

Таким образом, транспортировка пациентов в критическом состоянии в настоящее время трансформировалась из простой «перевозки» в высокотехнологичный лечебный процесс, который позволяет приблизить специализированную реанимационную помощь к пациенту на данном сложном этапе лечения. Это особенно актуально при внутри- или межбольничной транспортировке пациентов с тяжелой ОДН, когда необходимо не только контролировать показатели витальных функций, но и обеспечивать газообмен с использованием современных транспортных мониторов и респираторов.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация при лечении пациентов с тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточностью

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является жизнеспасующим методом поддержания оксигенации не только во время кардиохирургических вмешательств, но и при тяжелых нарушениях функций сердца и легких. В настоящее время этот метод вышел за пределы кардиохирургических отделений и часто используется в специализированных отделениях крупных стационаров для протезирования обратимо нарушенных функций сердечно-сосудистой системы. Нередко при развитии тяжелой дыхательной недостаточности, несмотря на использование агрессивных параметров ИВЛ и применение комплекса адьювантных методов лечения, легкие оказываются не в состоянии обеспечить нормальный газообмен. В этих случаях для коррекции критической гипоксемии может быть использована ЭКМО как временный метод протезирования обратимо нарушенной оксигенирующей функции легких. Следует подчеркнуть, что ЭКМО не является методом лечения поврежденных легких, а только обеспечивает насыщение крови кислородом, что дает возможность лечить основное заболе-

вание и предоставляет время для восстановления функции легких.

В настоящее время ЭКМО является самым инновационным и эффективным методом лечения декомпенсированной дыхательной и сердечной недостаточности при острой бактериальной или вирусной пневмонии, легочном кровотечении, травме легких, ОРДС различного генеза, трансплантации легких, помогая вернуть к жизни до 70% обреченных пациентов. Следует отметить, что современные медицинские технологии позволяют транспортировать больных с ЭКМО в другие отделения и стационары.

Традиционные «респираторные» показания для ЭКМО: тяжелая обратимая ОДН, $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ при $FiO_2 = 1$, ПДКВ = 20 см вод. ст.; декомпенсированный респираторный ацидоз $pH \leq 7,15$.

Противопоказания для проведения ЭКМО при тяжелой ОДН: возраст ≥ 75 лет, ПОН, сепсис, ОРДС > 10 сут.

Потенциальные осложнения ЭКМО:

- *механические* – повреждение сосудов при канюляции, тромбообразование в контуре ЭКМО, воздушная и материальная эмболии, повреждения контура ЭКМО, нарушения функции оксигенатора, нарушения функции насоса, нарушение функции теплообменника;
- *геморрагические* – кровотечения, гемолиз, коагулопатия потребления, тромбоцитопения;
- *неврологические* – нарушения мозгового кровотока, геморрагические осложнения в бассейне циркуляции головного и спинного мозга, судороги;
- *легочные* – пневмо-/гемоторакс, легочное кровотечение;
- *сердечно-сосудистые* – тампонада сердца, огушенный миокард (снижение фракции выброса более чем на 25%), гипертензия (риск кровотечений и остро нарушения мозгового кровообращения), аритмии;
- *ренальные* – олигоанурия, острый тубулярный некроз;
- со стороны *желудочно-кишечного тракта* – кровотечения, гипербилирубинемия, острые язвы;
- *водно-секторальные, электролитные и метаболические нарушения*;
- *гнойно-септические осложнения*.

Это необходимо учитывать при решении вопроса о необходимости и целесообразности применения ЭКМО.

Как было подчеркнуто выше, не только критическая гипоксия, но и необходимость применения агрессивных методов и параметров ИВЛ также могут быть показаниями к применению ЭКМО, так как длительная ИВЛ с такими параметрами неизбежно приведет к необратимому повреждению легких. Поэтому мы формулируем новые показания для начала ЭКМО:

- длительное (более 2–3 сут) использование ИВЛ с ПДКВ более 18–20 см вод. ст., $P_{\text{плато}}$ более 35–40 см вод. ст. FiO_2 более 0,7–0,8;

- длительное (более 2–3 сут) использование APRV (Airway Pressure Release Ventilation);
- отсутствие эффекта от LTVv (Low Tidal Volume ventilation) + ECCO₂R (Extra corporal CO₂ removing);
- отсутствие эффекта от ингаляции оксида азота;
- отсутствие эффекта от ИВЛ в прон-позиции;
- отсутствие эффекта от рекрутинга при условии рекрутабельных легких.

Таким образом, отсутствие выраженного и стойкого улучшения биомеханики легких и газообмена на фоне непродолжительного применения вышеперечисленных методик должно рассматриваться в качестве показателя для начала ЭКМО. Развитие инновационных медицинских технологий обеспечивает повышение эффективности и безопасности ЭКМО, снижение стоимости этой процедуры, возможность более продолжительного применения.

Качество жизни после перенесенного ОРДС и длительной ИВЛ

В настоящее время недостаточно убедительных данных относительно отсроченных результатов и качества жизни пациентов, перенесших ОРДС различного генеза и длительную ИВЛ. Результаты наших исследований показали, что ведущими факторами, ухудшающими качество жизни пациентов, перенесших ОРДС и длительную ИВЛ (более 14 сут), являются пневмофиброз, легочная гипертензия, нарушения функций внешнего дыхания, мнестические расстройства.

Эти факторы не зависят от причины развития ОРДС, но обусловлены величиной дыхательного объема (более 11 мл/кг массы тела), $P_{тр.лик.}$ (более 40 см вод. ст.), продолжительностью полностью контролируемой ИВЛ (более 6 сут), продолжительностью медикаментозной седации и миоплегии (более 4 сут).

Мы обнаружили более высокую летальность у пациентов с паренхиматозной ОДН, вызванной прямыми повреждающими факторами, и у мужчин с паренхиматозной ОДН старше 62 лет, что еще раз подчеркивает актуальность реализации концепции щадящей ИВЛ и необходимости использования протоколов комплексного и дифференцированного лечения паренхиматозной ОДН с участием команды специалистов разных специальностей.

Важно помнить, что пациенты с ОДН «болеют не только легкими», у них часто имеются сопутствующие и фоновые заболевания, возрастная патология. На фоне нарушений газообмена у них возможны декомпенсация сопутствующих и фоновых заболеваний, декомпенсация функций других органов и систем, внелегочные, в том числе и жизнеугрожающие, осложнения. Отсюда проистекает необходимость знания анамнеза, постоянной оценки состояния пациента, комплексного персонифицированного лечения, специальной респираторной реабилитации на всех этапах лечебного процесса (в остром периоде, сразу после выписки из стационара и в

последующие 2–3 года), что значительно улучшает качество жизни этих пациентов.

В настоящее время появляются данные о факторах риска развития и тяжелого течения COVID-19. Основными факторами, ухудшающими течение при COVID-19, являются артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение, онкологические заболевания и лучевая и/или химиотерапия, хроническая болезнь почек и заместительная почечная терапия, возраст более 60–80 лет, мужской пол, поздняя диагностика и позднее начало лечения, декомпенсация сопутствующей патологии.

Все это необходимо учитывать при разработке тактики и стратегии комплексного лечения пациентов с ОДН различного генеза на всех этапах заболевания.

Перспективы развития методов диагностики и лечения паренхиматозной острой дыхательной недостаточности

Актуальность клинической проблемы паренхиматозной ОДН диктует необходимость продолжения разработки новых, более эффективных методов диагностики и лечения пациентов данного контингента с использованием инновационных медицинских технологий. В настоящее время активно изучаются и разрабатываются более совершенные методы доклинической диагностики паренхиматозной ОДН с использованием специфических биологических маркеров повреждения легких, высокотехнологичные способы лечения с применением интеллектуальных методов респираторной поддержки, селективных сорбционных технологий, специфических блокаторов медиаторов воспаления, системной и локальной гипотермии и т. д. Высокоэффективными перспективными методами лечения паренхиматозной ОДН представляются применение стволовых клеточных и генных технологий, экстракорпоральных методов обеспечения газообмена.

На основании анализа научных данных литературы и результатов выполненных нами исследований можно сформулировать следующие перспективные эффективные, по нашему мнению, направления изучения проблемы улучшения результатов диагностики и лечения тяжелой паренхиматозной ОДН:

- изучение закономерностей механизмов развития паренхиматозной ОДН на клеточном, субклеточном и генетическом уровнях;
- изучение роли медиаторов воспаления на разных стадиях развития паренхиматозной ОДН различного генеза;
- совершенствование методов ранней диагностики паренхиматозной ОДН с использованием качественной и количественной оценки специфических маркеров (биохимических, иммунологических, цитологических, морфологических);
- совершенствование респираторных технологий – использование интеллектуальных методов респираторной поддержки с целью предупреждения ятрогенного повреждения легких;

- комплексное и дифференцированное лечение паренхиматозной ОДН в зависимости от причин ее развития и стадии заболевания с использованием инновационных респираторных, нереспираторных и фармакологических методов;
- персонифицированная комплексная терапия паренхиматозной ОДН с учетом индивидуальных субфенотипов пациентов;
- использование в рутинной практике научно обоснованных стандартов, протоколов и алгоритмов профилактики, диагностики и лечения паренхиматозной ОДН;
- командный принцип терапии пациентов с паренхиматозной ОДН с участием специалистов разного профиля на различных стадиях заболевания и этапах лечения.

Несомненно, что реализация принципов изложенной концепции профилактики, диагностики и лечения паренхиматозной ОДН позволит не только снизить летальность пациентов данного контингента, но и улучшить качество их последующей жизни, снизит материальные затраты, создаст стимулы для дальнейшего самосовершенствования персонала, занимающегося их лечением.

Заключение

Действительно, выявление и контроль факторов риска развития легочного повреждения, своевременная дифференциальная диагностика

ОДН, рациональное применение неинвазивных и инвазивных методов респираторной поддержки с использованием принципов щадящей ИВЛ и адъювантных методов коррекции гипоксии лежат в основе эффективности лечения пациентов с дыхательными расстройствами различного генеза.

Однако не менее принципиальными вопросами, определяющими успех лечения ОРДС, являются сбалансированная инфузионная терапия с тщательным контролем гипергидратации легких, адекватная седоанальгезия и комплексная противoinфекционная защита, применение по показаниям ЭМЛ и мембранной оксигенации, ранняя активизация пациентов и адекватная нутритивная поддержка, выявление, профилактика и лечение фоновых и сопутствующих заболеваний, преемственность лечения на всех этапах заболевания.

Реализация этой комплексной терапевтической стратегии возможна только в современных многопрофильных стационарах, оснащенных инновационным медицинским оборудованием, командой высококвалифицированных специалистов разного профиля.

Таким образом, современная концепция лечения тяжелой ОДН заключается не только во временном высокотехнологическом протезировании функции внешнего дыхания, но и в комплексной, персонифицированной и прецизионной терапии каждого конкретного пациента на основании научно обоснованных стандартов и протоколов.

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

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

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.



Субарахноидальные кровоизлияния. Современный взгляд на интенсивную терапию

А. А. ГАЗЕНКАМПУ^{1,2}, Е. В. ШУТЬ¹, Н. С. ШАРОВ¹, А. И. ГРИЦАН^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

²НГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать современную информацию на тему ведения пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями (САК).

Результат: доказанным препаратом в отношении профилактики и лечения вазоспазма является нимодипин, однако встречаются случаи вазоспазма, рефрактерного к данной терапии, а также случаи развития отсроченной церебральной ишемии в отсутствие вазоспазма. В статье отражены принципы диагностики, классификации тяжести САК, зависимость исходов от сроков оперативных вмешательств и интенсивной терапии (волемиа, поддержание уровня гликемии, натрия, гемоглобина, оптимальные значения систолического артериального давления), результаты исследований по применению препаратов и методов, потенциально эффективных для профилактики и лечения церебрального вазоспазма на фоне САК.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, вторичная ишемия головного мозга, отсроченная церебральная ишемия, кортикальная деполаризация

Для цитирования: Газенкампу А. А., Шуть Е. В., Шаров Н. С., Грицан А. И. Субарахноидальные кровоизлияния. Современный взгляд на интенсивную терапию // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 104–112. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-104-112

Subarachnoid hemorrhage. Modern view on intensive therapy

A. A. GAZENKAMPF^{1,2}, E. V. SHUT¹, N. S. SHAROV¹, A. I. GRITSAN^{1,2}

¹V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the latest data on the management of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH).

Results: nimodipine is the only drug that possesses evidence-based efficacy to prevent and treat vasospasm. However, there are cases of refractory vasospasm. Furthermore, there are cases of delayed cerebral ischemia without angiographically detected vasospasm. This article describes the diagnostic, classification of the severity of SAH, the dependence of outcomes on the timing of surgical interventions and intensive care (volemia, glycemia, sodium, hemoglobin level, and optimal values of systolic blood pressure), the results of research on the use of drugs and methods potentially effective for the prevention and treatment of cerebral vasospasm.

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia, spreading depolarization

For citations: Gazenkampf A. A., Shut E. V., Sharov N. S., Gritsan A. I. Subarachnoid hemorrhage. Modern view on intensive therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 104–112. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-104-112

Для корреспонденции:

Газенкампу Андрей Александрович
E-mail: gasenkampf_md@mail.ru

Correspondence:

Andrey A. Gazenkampf
Email: gasenkampf_md@mail.ru

Инсульт занимает второе место в структуре смертности во всем мире, уступая только заболеваниям сердца. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет собой вариант геморрагического инсульта с высоким показателем летальности и инвалидизации и занимает одно из ведущих мест сосудистой патологии в мире. Частота САК в мире варьирует от 2 до 22,5 случая на 100 тыс. населения в год и составляет 5–10% от всех острых нарушений мозгового кровообращения. До 10–15% пациентов погибают на догоспитальном этапе, 20–25% в течение первых 2 нед., общая 6-месячная летальность достигает 40–60%. Около 50–60% выживших пациентов имеют стойкий неврологический дефицит. САК наиболее распространены у лиц среднего возраста (40–60 лет), причем женщины болеют приблизительно в 1,6 раза чаще, чем мужчины [14–17].

Аневризматические САК часто обусловлены поражением следующих сосудистых бассейнов: передней соединительной и передней мозговой артерии

(40–50%), внутренней сонной и задней соединительной артерии (15–20%), среднемозговой артерии (15–20%), основной и задней мозговой артерии (3–5%), других артерий (4–9%). Множественные аневризмы встречаются у 11% больных [2, 6].

Причины формирования аневризм, САК

До 80% всех спонтанных САК имеют аневризматический характер. В настоящее время существует ряд факторов риска, провоцирующих возникновение аневризм сосудов головного мозга (ГМ): наличие аневризм сосудов ГМ у родственников первой степени, женский пол, курение, хронический алкоголизм, гипертоническая болезнь, поликистозная дисплазия почек, артериовенозные мальформации, фиброзно-мышечная дисплазия, аномалии развития виллизиевого круга. Аневризмы сосудов ГМ обнаруживают у 5% населения, при этом 50–80% из них бессимптомны и не разрываются в течение всей жизни. Женский пол, курение и хронический алкоголизм также увеличивают вероятность разрыва аневризм. Гигантские аневризмы и аневризмы

задних мозговых артерий более склонны к разрыву [2, 14, 31].

Патогенез отсроченной церебральной ишемии и вазоспазма

Одним из наиболее грозных осложнений, сопутствующих САК и значительно ухудшающих исходы, является развитие вазоспазма церебральных сосудов с отсроченной ишемией ГМ (delayed cerebral ischemia) [17]. В настоящее время патогенез формирования данных процессов изучен недостаточно. Несмотря на доминирующее влияние вазоспазма в формировании ишемии ГМ, в литературе все чаще встречаются случаи, когда развитие вазоспазма не приводит к ишемии, а также выявляются случаи инфаркта ГМ без вазоспазма, что свидетельствует о мультифакторности развития ишемии. Кроме вазоспазма, в развитии ишемии рассматривается влияние микротромбозов, микроциркуляторной дисфункции, кортикальной распространяющейся депполяризации [3, 27].

Вазоспазм сосудов ГМ формируется в результате стойкого сокращения гладкой мускулатуры сосудов в результате усиления фосфорилирования миозина на повышение концентрации Ca^{2+} . В свою очередь накопление ионов кальция может происходить в результате повышения внутричерепного давления, воздействия биологически активных веществ, воспалительных реакций в субарахноидальном пространстве на фоне САК. Вазоспазм чаще всего начинается формироваться на 3-и сут после САК, на 5–8-е сут достигает своего пика и к 12–14-м сут разрешается [9, 14].

Ведение пациентов с САК

Диагностика. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению больных с САК вследствие разрыва аневризм сосудов ГМ от 2012 г., необходимо провести неврологический осмотр, оценить уровень сознания по шкале комы Глазго, компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) ГМ для верификации САК и определения анатомической формы кровоизлияния, выполнить люмбальную пункцию для верификации САК, если при КТ или МРТ не выявлено признаков кровоизлияния и нет признаков дислокации мозга. Также выполняют транскраниальную и экстракраниальную доплерографию для оценки выраженности ангиоспазма с вычислением индекса Линдегарда [12, 14].

Оценку тяжести состояния пациента проводят по шкале Hunt – Hess, где 4–5-я степени связаны с наибольшим неврологическим дефицитом и наибольшей летальностью. Характер кровоизлияния соотносят по КТ-шкале С. М. Fischer, где дополнительно оценивается риск развития вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии; 3-я степень по С. М. Fischer (локальный сгусток и/или диффузная кровь с толщиной > 1 мм) имеет наибольший риск [2, 12]. Дополнительно для прогнозирования исходов может быть использована шкала Hijdra, разделяющая 3-ю степень по Fischer на подгруппы по распространенности САК [24].

Оперативное лечение. Оперативные вмешательства, такие как клипирование и окклюзия аневризмы микроспиральями, являются надежными мерами профилактики повторного кровотечения при САК. В ряде зарубежных и отечественных исследований показано, что оперативное лечение, проведенное в ранние сроки, первые 72 ч от начала эпизода САК (при возможности в первые 24 ч), приводит к снижению инвалидизации и летальности, что обусловлено как снижением частоты повторных кровоизлияний, так и возможностью эвакуировать сгустки крови и продукты их распада из субарахноидального пространства, которые являются спазмогенными факторами [8, 31, 34].

Нормоволемия. У пациентов с САК значим контроль волемического статуса для поддержания адекватного центрального перфузионного давления и профилактики вторичной ишемии ГМ в результате уменьшения внутрисосудистого объема. Для данной цели необходимы контроль водного баланса, почасового диуреза, катетеризация центральной вены для инфузионно-трансфузионной терапии, контроля центрального венозного давления [14].

Раннее в составе ЗН-терапии (гемодилюция, гиперволемиа, гипертензия) патогенетически для профилактики вазоспазма было оправдано применение гиперволемии у пациентов с САК. Однако на современном этапе доказано, что избыточная волемическая нагрузка не влияет в исходе на вторичную ишемию ГМ, при этом увеличивает риск развития отека легких, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью, поэтому рекомендуется восполнять гидробаланс до нормоволемии [19, 20, 33].

Артериальное давление. В настоящее время нет единого подхода для определения оптимальных цифр артериального давления (АД) после САК, существуют вариации контроля систолического АД и среднего АД для пациентов данной категории. По результатам клинических исследований, снижение систолического АД до 140–160 мм рт. ст. уменьшает риск повторных САК и поддерживает оптимальное церебральное перфузионное давление без увеличения риска ишемии ГМ [29, 39]. При этом в разные периоды САК целевые цифры АД различны. Так, после окклюзии аневризмы целесообразно поддерживать систолическое АД в пределах 160–220 мм рт. ст. (на 20 мм рт. ст. выше нормы), используя вазопрессорную поддержку норадреналином, фенилэфрином или дофамином для обеспечения церебральной перфузии [14, 21, 46]. Снижение же систолического АД до 120–130 мм рт. ст. в первые 24 ч после САК уменьшает скорость нарастания гематомы, но положительный эффект от этого компенсируется кардиоренальными осложнениями [52]. Гипотония с систолическим АД ниже 90 мм рт. ст. увеличивает летальность и ухудшает неврологические исходы [41, 46].

В настоящий момент ведется исследование Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II, в котором сравнивается

группа с агрессивным снижением систолического АД до 140 мм рт. ст. с помощью внутривенного введения нидокарпина с контрольной группой, где систолическое АД снижается до 180 мм рт. ст. В исходе сравниваются летальность и неврологический дефицит к концу 90-го дня после САК [31].

Гликемия. Для пациентов с САК характерно возникновение стрессовой гипергликемии, которая ассоциирована с усугублением ишемии ГМ и является маркером худших неврологических исходов, в связи с чем повышение уровня глюкозы крови более 8–10 ммоль/л необходимо корректировать с помощью инсулина. В то же время гипогликемия является независимым предиктором летальности и возникновения отсроченной церебральной ишемии. Исходя из этого, рекомендуемый уровень гликемии при САК составляет 6,3–8,0 ммоль/л [12–14, 31].

Диснатриемия. У пациентов с САК встречаются как гипернатриемия, так и гипонатриемия. В ряде исследований было выявлено, что уровень натрия в сыворотке крови нарастает в течение нескольких дней после САК и затем начинает снижаться, достигая минимального уровня к 6–12-му дню [43].

Гипонатриемия встречается чаще и наблюдается у трети всех пациентов с САК, увеличивает длительность госпитализации, не повышая летальность. Влияние гипонатриемии на неврологические исходы остается спорным [31, 43]. В ретроспективном обсервационном исследовании T. Okazaki et al., включающем 131 пациента, отмечались худшие неврологические исходы с пороговым значением натрия ниже 132 ммоль/л [44]. Профилактика и лечение гипонатриемии минералокортикоидами не улучшают неврологические исходы [47].

Гипернатриемия встречается реже и проявляется вследствие синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона, индуцированного САК, или в результате лечения маннитолом, гипертоническими солевыми растворами. Гипернатриемия ухудшает неврологические исходы с порогом 145 ммоль/л [31, 43, 47].

Анемия. У пациентов с САК часто отмечается снижение уровня гемоглобина (Hb), требующее коррекции. Согласно клиническим рекомендациям абсолютным показанием к переливанию эритроцитарной массы является показатель Hb < 70 г/л, при Hb > 100 г/л гемотрансфузия противопоказана, а при значении Hb в диапазоне между 70 и 100 г/л решение о гемотрансфузии должно приниматься в индивидуальном порядке [12].

В 2016–2020 гг. иностранные коллеги в исследовании TRAIN (NCT02968654) сравнивали неврологические исходы в группах больных с острыми неврологическими повреждениями при различных тактиках гемотрансфузии, в результате установлен рекомендуемый порог Hb 90–115 г/л [18]. Также в ряде больших ретроспективных исследований более высокий уровень Hb был связан с меньшим риском неблагоприятных исходов и отсроченного неврологического дефицита у пациентов с САК [34].

Терапия вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии

Одним из наиболее широко используемых препаратов, доказавших свою эффективность для профилактики и купирования вазоспазма, является блокатор Ca²⁺ нимодипин. Однако нимодипин не всегда улучшает исходы заболевания, особенно у пациентов с выраженными САК и отягощенным преморбидным фоном, что требует поиска новых точек приложения и препаратов для терапии вазоспазма и отсроченной ишемии ГМ [5, 49].

Кроме энтерального и внутривенного путей введения нимодипина, возможно внутривенное введение EG-1962, препарата нимодипина с замедленным высвобождением. D. Hänggi et al. в своем исследовании оценили безопасность и клинический эффект данного препарата в различных дозах. В исследование включено 72 пациента с САК, из которых 18 – получали нимодипин энтерально, 54 пациентам вводился препарат EG-1962 в различных дозировках (100, 200, 400, 600, 800, 1 200 мг – по 9 пациентов в каждой группе). Доза 1 200 мг (12 мл) признана небезопасной в связи с большим объемом и невозможностью ее введения, в связи с чем наибольшей переносимой дозой EG-1962 является 800 мг. У 3 пациентов из группы энтерального нимодипина на фоне приема отмечена гипотония, чего не зарегистрировано во всех группах с препаратом EG-1962. Благоприятные исходы (6–8 баллов по расширенной шкале исходов Глазго) через 90 дней были отмечены в группе EG-1962 у 27 из 45 пациентов (60%): в группе 100 мг – у 5 из 9, в группе 200 мг – у 6 из 9, в группе 400 мг – у 7 из 9, в группе 600 мг – у 4 из 9, в группе 800 мг – у 5 из 9; в группе энтерального нимодипина – у 5 пациентов из 18 (28%). Отсроченная церебральная ишемия была отмечена в группе EG-1962 у 14 из 45 пациентов (31%), в группе энтерального нимодипина – у 11 из 18 пациентов (61%). Таким образом, в данном исследовании препарат EG-1962 во всех допустимых дозах в сравнении с энтеральным нимодипином продемонстрировал снижение частоты развития вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии; исходы через 90 дней после САК были лучше у пациентов из группы EG-1962 [35].

Перспективным подходом в терапии сосудистого вазоспазма является применение селективных внутрисосудистых методик, которые можно рекомендовать к использованию в случае рефрактерного вазоспазма, таких как химическая ангиопластика, баллонная ангиопластика [5].

Химическая ангиопластика. В основе данной методики лежит внутриартериальное введение вазодилатирующих препаратов проксимальнее спазмированных сосудов. В качестве препаратов возможно использование папаверина, верапамила, нимодипина, никардипина, милринона и их комбинации. Ввиду относительной безопасности проведения данного метода его следует рекомендовать при выраженном вазоспазме. В настоящий момент проводится иссле-

дование «The Intra-arterial Vasospasm Trial (IVT)», где сравнивается эффективность никардипина, верапамила и комбинации никардипина, верапамила, нитроглицерина [4, 7, 23, 32].

Баллонная ангиопластика. Путем растяжения баллон механически повреждает гладкую мускулатуру и соединительную ткань сосудов, тем самым увеличивает просвет сосуда и обладает более выраженным и продолжительным эффектом по сравнению с химической ангиопластикой. Методика применима для вазоспазма проксимальных сосудов и не подходит для периферического и диффузного вазоспазма. Имеется значительный риск разрыва сосуда во время процедуры, в связи с чем применение допустимо только при рефрактерности к консервативной терапии [5, 22, 23, 36].

Удаление кровяного сгустка. Продукты деградации крови считаются одним из основных факторов, ведущих к вазоспазму, в связи с чем удаление крови из субарахноидального пространства должно улучшать исходы у пациентов с САК. Это может достигаться с помощью прямого механического удаления кровяных сгустков во время открытой операции, а также различных вариантов дренирования: поясничное, цистернальное, вентрикулярное. Для улучшения эффекта дренирования возможно применение фибринолитических препаратов для уско-рения лизирования кровяного сгустка [11, 25, 48].

В исследовании Soojeong Park et al. продемонстрированы результаты применения люмбального дренирования у пациентов с САК, что показало уменьшение частоты и выраженности вазоспазма, а также уменьшение летальности и меньший неврологический дефицит через 6 мес. у этих пациентов [45].

В исследовании В. В. Крылова и др. сравнивали различные методики дренирования. В исследование включено 86 пациентов с массивными САК вследствие разрыва аневризм: 1-я группа состояла из 12 пациентов, которым проводилось поясничное дренирование; 2-я группа – из 24 пациентов, проведено поясничное и цистернальное дренирование; 3-я группа – из 25 пациентов, выполнено комбинированное дренирование в сочетании с трехкратным интратекальным фибринолизом рекомбинантной стафилокиназой (селективный фибринолитический препарат 3-го поколения, который характеризуется низкой частотой системных и геморрагических осложнений); в контрольную 4-ю группу включено 25 пациентов со сходными клинико-инструментальными данными. По результатам исследования поясничное дренирование оказалось неэффективно в связи с наличием у пациентов массивных кровоизлияний (>15 баллов по шкале А. Hijdra), что увеличивает частоту аксиальной дислокации и является абсолютным противопоказанием к применению данного метода (в исследовании S. Park et al. пациенты с риском аксиальной дислокации были исключены). Наилучшие исходы оказались во 2-й и 3-й группах (частота вазоспазма уменьшилась с 60,0

до 47,4 и до 9,1% соответственно; частота неблагоприятных исходов (ШИГ 1–3 балла) с 76 до 36,8 и до 9,1% соответственно) [11].

Сульфат магния обладает нейропротективным и вазодилатационным эффектами, блокируя кальциевые каналы и снижая высвобождение глутамата, а также ослабляя эффект различных сильнодействующих вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, и блокируя образование активных форм кислорода, в связи с чем предположен и применен для профилактики вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии, однако его роль остается не до конца однозначной. Улучшая неврологические исходы в ранних метаанализах и исследованиях, не подтверждено в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований никакого влияния на частоту развития вазоспазма и влияния на неврологические исходы, что может быть объяснено низкой проницаемостью магния через гематоэнцефалический барьер [10, 30, 31, 40]. Однако E. M. Liotta et al. при исследовании уровня магния в соотношении с выраженностью кровоизлияний у пациентов с САК выдвинули гипотезу, что положительный эффект сульфата магния может быть обусловлен гемостатическим эффектом, а не его нейропротективными свойствами и способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер [39].

Статины, обладающие плеотропными свойствами, были предложены в терапии вазоспазма и отсроченной ишемии ГМ. Положительный эффект доказан в нескольких ретроспективных и небольших проспективных исследованиях. Однако в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено никаких эффектов от их применения [25, 29, 31].

Цилостазол. Антиагрегант, основным механизмом фармакологического действия является ингибирование ФДЭ-3 и, следовательно, повышение внутриклеточного содержания цАМФ в различных органах и тканях. S. Kazutaka et al. провели одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование влияния цилостазола на кортикальную деполяризацию и отсроченную церебральную ишемию. Исследование проводили на двух уровнях: среди людей и животных. Наблюдалась положительная динамика на фоне приема цилостазола. Исследовано 18 лабораторных крыс, разбитых на две группы: 1-я ($n = 9$, цилостазол 100 мг/кг) и 2-я ($n = 9$, плацебо). С помощью животной модели установлено, что цилостазол сокращал продолжительность распространения ишемии. Выборка из 48 пациентов с САК разбита на две группы: 23 пациента, получавших цилостазол, и 25 человек – контроль. Обнаружена тенденция к снижению длительной церебральной ишемии в группе пациентов, получавших цилостазол, однако выборка оказалась меньше запланированной, и при статистическом анализе пациенты контрольной группы были старше по возрасту, в связи с чем статистическая значимость данного исследования не достигнута. Таким обра-

зом, цилостазол может оказаться перспективным кандидатом на профилактику кортикальной деполаризации и отсроченной церебральной ишемии после САК, что требует дальнейших исследований данного препарата [50].

Куркумин. Является активным компонентом куркумы и извлекается из ее корня. Из-за его многочисленных свойств: противовоспалительного, антиоксидантного, антиапоптозного и противоопухолевого, куркумин был использован в нескольких доклинических и клинических испытаниях. Он продемонстрировал разнообразные и значительные нейропротекторные эффекты в экспериментальных исследованиях, включавших пациентов с ишемическим инсультом, черепно-мозговой травмой и внутричерепным кровоизлиянием.

J. Cai et al. провели исследование эффективности куркумина при САК. Исследование проводили с помощью лабораторных животных (крыс). Всего использовали 184 лабораторных животных, разделенных на группы: «контроль» ($n = 36$), группа «САК» ($n = 55$), группа «плацебо» ($n = 51$) и группа «куркумин» ($n = 42$). У крыс из групп «САК», «плацебо» и «куркумин» было искусственно вызвано САК; животные из контрольной группы же подвергались фиктивной операции (трепанация черепа, забор крови из бедренной артерии без последующего введения аутологической крови в предперекрестную цистерну). Затем крысам из группы «куркумин» внутрибрюшинно ввели 150 мг/кг куркумина (растворенного в 10%-ном растворе диметилсульфоксида), группе «плацебо» в равном объеме ввели только 10%-ный диметилсульфоксидный раствор. Смертность в группе «куркумин» была ниже, чем в остальных случаях индукции САК (5 случаев из 42, что составляет 13% против 25% в группе САК и 22% в группе плацебо). После оценки неврологического дефицита определили, что крысы из группы «куркумин» пострадали менее всего ($14,7 \pm 0,7$ против $8,4 \pm 0,5$, $7,9 \pm 0,7$ соответственно). Куркумин снижал спазм сосудов ГМ после индукции САК. Средний внутренний диаметр у крыс группы «куркумин» – $172,60 \pm 7,23$ мкм против $96,90 \pm 4,11$ и $110,50 \pm 6,24$ мкм. Средняя толщина стенки сосуда у крыс группы «куркумин» $16,90 \pm 1,62$ против $21,20 \pm 2,05$, $19,90 \pm 2,32$ мкм. Куркумин облегчает окислительный стресс, индуцированный САК, ограничивает воспалительный процесс за счет снижения экспрессии белков MCP-1 и TNF- α и уменьшает апоптоз клеток.

Таким образом, куркумин является многообещающим лекарственным веществом и требует дальнейшего изучения в клинической практике [26, 38].

Клазосентан. Конкурентный антагонист эндотелина-1, один из перспективных препаратов, используемых для лечения вазоспазма мозговых сосудов. В контролируемом рандомизированном исследовании 2008 г. CONSCIOUS-1 и метаанализе J. Shen et al. на фоне применения клазосентана отмечалось снижение выраженности вазоспазма и

летальности. Однако в последующих исследованиях (CONSCIOUS-2 у пациентов после клипирования аневризм, CONSCIOUS-3 у пациентов после окклюзии аневризм микроспиральями, ряде метаанализов), несмотря на снижение вазоспазма, функциональные исходы были хуже, а также отмечался повышенный риск отека легких, гипотонии и анемии. Таким образом, роль клазосентана остается не до конца ясной, его применение на практике на данный момент не может быть рекомендовано [31, 34, 40].

Терапевтическая гипотермия (ТГ). В многоцентровых рандомизированных исследованиях с интраоперационной гипотермией при клипировании аневризм у пациентов с САК (IHAST и IHAST II) не выявлено никаких отличий в неврологических исходах, кроме того, в группе с охлаждением послеоперационно чаще регистрировали бактериемию. В данных исследованиях были отобраны пациенты с благоприятными прогнозами (1–3-й степени по классификации Всемирной федерации нейрохирургов – WFNS), что не исключает применения гипотермии у пациентов с неблагоприятными исходами. Также время охлаждения (5–6 ч) и быстрое согревание могло уменьшить пользу индуцированной гипотермии [31, 51].

С. А. Абудеев и др. опубликовали клинический случай применения длительной ТГ у пациентки с САК и ее влияния на напряжение кислорода в паренхиме ГМ. Пациентка в течение 3 дней прибывала при целевой температуре $33\text{--}34^\circ\text{C}$ с помощью внутривенной инфузии охлажденного физиологического раствора и наружного охлаждения с помощью аппарата «Arctik Sun», при этом уровень напряжения кислорода в паренхиме ГМ был критически низок. На 4-е сут пациентку начали постепенно согревать, при этом произошли достоверное восстановление уровня напряжения кислорода и дальнейшее постепенное улучшение неврологического статуса. Таким образом, гипотермия самостоятельно может вызывать снижение уровня напряжения кислорода паренхимы ГМ, но при этом необязательно приводит к необратимому повреждению [1].

W. Choi et al. провели проспективное пилотное исследование эффективности ТГ у пациентов с САК и плохими неврологическими оценками после успешного лечения (4–5-й степени по шкале Hunt – Hess и 3–4-й – по шкале Fischer). Отобрано 22 пациента и разбито на две группы по 11 человек: группа ТГ с охлаждением в течение 48 ч, затем в течение 48 ч медленного согревания; контрольная группа. В группе ТГ частота вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии была меньше, но эти различия не были статистически значимыми. Через 3 мес. 54,5% в группе ТГ имели функциональный результат от хорошего до умеренного (0–3 по модифицированной шкале Рэнкина – MRS) по сравнению с 9,0% в контрольной группе. Смертность через 1 мес. составила 36,3% в контрольной группе по сравнению с 0% в группе ТГ [28].

Таким образом, применение гипотермии у пациентов с САК остается неоднозначным и требует дальнейшего изучения, поиска оптимальных показаний для применения, режимов охлаждения и согревания.

Преходящая обструкция брюшной аорты – один из подходов к улучшению церебральной перфузии при вазоспазме. При выполнении данной методики ретроградно проводят специальный катетер до брюшной аорты через бедренную артерию под контролем УЗИ или рентгеноскопии. Его устанавливают ниже почечных артерий и затем раздувают, создавая частичную искусственную обструкцию (до 70% диаметра брюшного отдела аорты), в связи с чем возникают быстрое накопление крови выше точки частичной обструкции, перенаправление кровотока из нижних конечностей в ГМ, активизация коллатерального кровообращения и ускорение мозгового кровообращения [37].

С данной методикой работали Р. Lylyk et al., они провели открытое исследование влияния обструкции аорты у небольшой выборки пациентов ($n = 24$) с рефрактерным вазоспазмом. У всех пациентов наблюдалось ускорение мозгового кровообращения, и у 20 выявлено улучшение неврологической симптоматики (по шкале NIHSS) [42].

На данный момент для работы по этой методике разработан специальный двухбаллонный катетер NeuroFlo, который также применяется у пациентов с ишемическим инсультом. Баллоны устанавливают таким образом, чтобы один из них был проксимальнее почечных артерий, а другой дистальнее. Дистальный баллон сначала надувают до диаметра, достаточного для окклюзии 70% аорты в течение 5 мин. Далее надпочечный баллон раздувают таким же образом, и эту конфигурацию оставляют для частичной окклюзии нисходящей аорты и почечных артерий суммарно в течение 45 мин. В ряде исследований выявлено, что с помощью данной методики происходит усиление церебрального кровотока даже после удаления катетера и отмечается значительное клиническое улучшение после применения у пациентов с САК в

виде снижения неврологического дефицита по шкале NIHSS на 3 балла не менее чем на 24 ч. Но методика имеет ограничения из-за своей инвазивности, стоимости и осложнений. Таким образом, преходящая обструкция брюшной аорты все еще остается потенциальным инструментом для лечения САК, но на данный момент этот метод широко не применяется и требует дальнейшего изучения [37, 53].

Заключение

В настоящее время имеется огромное количество исследований на тему САК, однако до сих пор летальность и инвалидизация среди данной категории пациентов держатся на высоком уровне. Остается недостаточно ясным патогенез САК и развития отсроченной церебральной ишемии и, соответственно, продолжается поиск новых эффективных точек приложения для терапии. На данный момент обнаруживается взаимосвязь улучшения исходов с ранними сроками проведения оперативных вмешательств по стабилизации аневризм, найдены оптимальные значения систолического АД, уровня натрия, Hb, волемии, гликемии для пациентов с САК. В отношении сосудистого вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии все большее значение и эффективность показывают внутрисосудистые методики (баллонная и химическая ангиопластика), внутрижелудочковое введение нимодипина и ликворная санация. Преходящая обструкция брюшной аорты в связи с инвазивностью и отсутствием опыта широкого применения требует дальнейшего изучения и не может быть рекомендована в настоящий момент. Применение гипотермии у пациентов с САК не может быть отвергнуто и требует поиска оптимальных показаний для применения, режимов охлаждения и согревания. Данные по применению класосентана, цилостазола, куркумина, сульфата магния неоднозначны, требуется дальнейшее изучение эффективности препаратов в клинической практике, и их применение не может быть рекомендовано в настоящее время.

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. Абудеев С. А., Попугаев К. А., Кругляков Н. М. и др. Влияние гипотермии на напряжение кислорода в паренхиме головного мозга при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 155–158.
2. Адильбеков Е. Б., Ахметжанова З. Б., Калиев А. Б. Нетравматические субарахноидальные кровоизлияния // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2017. – № 1. – С. 40–47.
3. Баранич А. И., Савин И. А., Табасаранский Т. Ф. и др. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // Вопросы нейрохирургии. – 2018. – Т. 4, № 82. – С. 109–116.

REFERENCES

1. Abudeev S.A., Popugaev K.A., Kruglyakov N.M. et al. Hypothermia influences on oxygen tension in the brain parenchima in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, vol. 61, no. 2, pp. 155-158. (In Russ.)
2. Adilbekov E.B., Akhmetzhanova Z.B., Kaliev A.B. Non-traumatic subarachnoid hemorrhage. *Neyrokhirurgiya i Nevrologiya Kazakhstana*, 2017, no. 1, pp. 40-47. (In Russ.)
3. Baranich A.I., Savin I.A., Tabasarsanskiy T.F. et al. Disturbances of the hemostatic system in patients with aneurysmal subarachnoidhemorrhage. *Voprosy Neyrokhirurgii*, 2018, vol. 4, no. 82, pp. 109-116. (In Russ.)

4. Белоконов О. С., Можейко Р. А., Слетов А. А. Результаты рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условиях стационара // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2016. – № 1. – С. 90–92.
5. Володюхин М. Ю., Алексеев А. Г., Шайхметов Н. Г. и др. Опыт эндоваскулярного лечения сосудистого спазма у пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния // Эндоваскулярная хирургия. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 36–41.
6. Иванов Д. В., Доль А. В. Факторы разрыва аневризм сосудов головного мозга: обзор литературы // Российский журнал биомеханики. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 473–484.
7. Калинин А. А., Петриков С. С. Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий головного мозга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 60–67.
8. Крылов В. В., Дашьян В. Г., Шатохин Т. А. и др. Выбор сроков открытого хирургического лечения больных с разрывом церебральных аневризм, осложненных массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием (Fischer 3) // Нейрохирургия. – 2015. – № 3. – С. 11–17.
9. Крылов В. В., Калинин А. А., Петриков С. С. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм // Неврологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 4–12.
10. Крылов В. В., Петриков С. С., Калинин А. А. и др. Влияние терапии антагонистами кальция на исходы лечения больных с разрывом церебральных аневризм и высоким риском развития сосудистого спазма // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 5. – С. 280–286.
11. Крылов В. В., Природов А. В., Титова Г. П. и др. Методы профилактики сосудистого спазма и отсроченной ишемии головного мозга у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга // Нейрохирургия. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 12–26.
12. Лечение больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга: Клинические рекомендации. Утверждены Ассоциацией нейрохирургов России на VI Съезде нейрохирургов России 20.06.2012 г. – г. Новосибирск.
13. Литвиненко Р. И., Халимов Ю. Ш., Гайдук С. В. и др. Осложненное течение субарахноидального кровоизлияния с формированием цереброкardiaльного синдрома и стрессорной гипергликемии // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 3, № 67. – С. 69–77.
14. Рудник Е. Н., Белкин А. А. Рекомендации по интенсивной терапии нетравматического субарахноидального кровоизлияния (обзор литературы) // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 9. – С. 22–26.
15. Рудник Е. Н., Белкин А. А., Громов В. С. Анализ летальности пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Предрасполагающие факторы, причины, осложнения // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 68–72.
16. Саскин В. А., Панкратьев С. Е., Антонов И. Б. и др. Комбинированная интервенционная терапия инфаркта головного мозга средней мозговой артерии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017 – Т. 14, № 1. – С. 67–71. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-1-67-71>.
17. Соколова Н. А., Потапов А. Ф., Иванова А. А. и др. Структура осложнений периоперационного периода и летальность у больных с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями // Якутский медицинский журнал. – 2019. – Т. 2, № 66. – С. 48–53.
18. Халикова Е. Ю., Силаев Б. В. Коррекция анемии у пациентов в пред- и послеоперационном периоде и у больных в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 70–75. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-70-75.
19. Шаталов В. И., Щеголев А. В., Грицай А. Н. и др. Нейрогенный отек легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 55–62. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-55-62.
20. Шпанер Р. Я., Баялиева А. Ж. Инфузионная терапия как коррекция гемодинамики у больных с субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 6 (ч. 1). – С. 31–34.
21. Akkermans A., van Waes J. A., Peelen L. M. et al. Blood pressure and end-tidal carbon dioxide ranges during aneurysm occlusion and neurologic outcome after an aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Anesthesiology. – 2019. – Vol. 130, № 1. – P. 92–105.
22. Anand S., Goel G., Gupta V. Continuous intra-arterial dilatation with Nimodipine and Milrinone for refractory cerebral vasospasm // J. Neurosurgical Anesthesiology. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 92–93.
23. Bøthun M., Guttormsen A., Holmaas G. et al. Continuous local intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm // J. Neurological Surgery Reports. – 2015. – Vol. 76, № 1. – P. 75–78.
4. Belokon O.S., Mozheyko R.A., Sletov A.A. Results of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment of patients with hemorrhagic stroke of aneurysmal etiology in in-patient settings. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*, 2016, no. 1, pp. 90–92. (In Russ.)
5. Volodyukhin M.Yu., Alekseev A.G., Shayakhmetov N.G. et al. The experience of endovascular treatment of vasospasm in patients undergoing subarachnoid hemorrhage. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya*, 2015, vol. 2, no. 4, pp. 36–41. (In Russ.)
6. Ivanov D.V., Dol A.V. Factors of rupture of cerebral aneurysms: literature review. *Rossiyskiy Journal Biomekhaniki*, 2018, vol. 22, no. 4, pp. 473–484. (In Russ.)
7. Kalinkin A.A., Petrikov S.S. Chemical angioplasty for the treatment of cerebral vasospasm in patients with ruptured cerebral aneurysm. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 60–67. (In Russ.)
8. Krylov V.V., Dashyan V.G., Shatokhin T.A. et al. Choosing the timing for open surgical treatment of patients with ruptured cerebral aneurysms complicated by massive basal subarachnoid hemorrhage (Fischer 3). *Neyrokhirurgiya*, 2015, no. 3, pp. 11–17. (In Russ.)
9. Krylov V.V., Kalinkin A.A., Petrikov S.S. Pathogenesis of vascular spasm and cerebral ischemia in non-traumatic subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms. *Nevrologicheskyy Zhurnal*, 2014, no. 5, pp. 4–12. (In Russ.)
10. Krylov V.V., Petrikov S.S., Kalinkin A.A. et al. The effect of calcium antagonist therapy on treatment outcomes in patients with ruptured cerebral aneurysms and a high risk of vascular spasm. *Nevrologicheskyy Zhurnal*, 2016, vol. 21, no. 5, pp. 280–286. (In Russ.)
11. Krylov V.V., Priodov A.V., Titova G.P. et al. Methods for the prevention of vascular spasm and delayed cerebral ischemia in patients with massive subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms. *Neyrokhirurgiya*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 12–26. (In Russ.)
12. *Lecheniye bolnykh s subarakhnoïdalmym krovoizliyaniyem vsledstviye razryva anevrizm sosisudov golovnogogo mozga: Klinicheskyye rekomendatsii*. [Treatment of patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms: Clinical guidelines]. Approved by the Russian Association of Neurosurgeons at the Vth Conference of Neurosurgeons of Russia on 20.06.2012. Novosibirsk.
13. Litvinenko R.I., Khalimov Yu.Sh., Gayduk S.V. et al. The clinical case of complicated course of subarachnoid hemorrhage with formation of cerebrocardial syndrome and stress hyperglycemia. *Vestnik Rossiyskoy Voeno-Meditsinskoy Akademii*, 2019, vol. 3, no. 67, pp. 69–77. (In Russ.)
14. Rudnik E.N., Belkin A.A. Guidelines for intensive care in non-traumatic subarachnoid haemorrhage cases (review). *Consilium Medicum*, 2016, vol. 18, no. 9, pp. 22–26. (In Russ.)
15. Rudnik E.N., Belkin A.A., Gromov V.S. Analysis of the mortality rate in patients with non-traumatic subarachnoid haemorrhage. Predisposing factors, causes, and complications. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2018, vol. 63, no. 1, pp. 68–72. (In Russ.)
16. Saskin V.A., Pankratiev S.E., Antonov I.B. et al. Combined intervening therapy of brain infarction in the middle cerebral artery circulation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 67–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-1-67-71>.
17. Sokolova N.A., Potapov A.F., Ivanova A.A. et al. The structure of complications of the perioperative period and mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhages. *Yakutsky Meditsinskiy Zhurnal*, 2019, vol. 2, no. 66, pp. 48–53. (In Russ.)
18. Khalikova E.Yu., Silaev B.V. Management of anemia in patients in the pre- and postoperative period and critically ill patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 70–75. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-70-75.
19. Shatalov V.I., Schegolev A.V., Gritsay A.N. et al. Neurogenic pulmonary edema. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 55–62. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-55-62.
20. Shpaner R.Ya., Bayaliev A.Zh. Infusion therapy as a hemodynamic correction in patients with subarachnoid hemorrhage in the acute period. *Prakticheskaya Meditsina*, 2019, vol. 17, no. 6, part 1, pp. 31–34. (In Russ.)
21. Akkermans A., van Waes J.A., Peelen L.M. et al. Blood pressure and end-tidal carbon dioxide ranges during aneurysm occlusion and neurologic outcome after an aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology*, 2019, vol. 130, no. 1, pp. 92–105.
22. Anand S., Goel G., Gupta V. Continuous intra-arterial dilatation with Nimodipine and Milrinone for refractory cerebral vasospasm. *J. Neurosurgical Anesthesiology*, 2014, vol. 26, no. 1, pp. 92–93.
23. Bøthun M., Guttormsen A., Holmaas G. et al. Continuous local intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *J. Neurological Surgery Reports*, 2015, vol. 76, no. 1, pp. 75–78.

24. Bretz J.S., Von Dincklage F., Woitzik J. et al. The Hijdra scale has significant prognostic value for the functional outcome of Fisher grade 3 patients with subarachnoid hemorrhage // *Clin. Neuroradiology*. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 361–369.
25. Budohoski K. P., Guilfoyle M., Helmy A. et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage // *J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2014. – Vol. 85, № 12. – P. 1343–1353.
26. Cai J., Xu D., Bai X. et al. Curcumin mitigates cerebral vasospasm and early brain injury following subarachnoid hemorrhage via inhibiting cerebral inflammation // *Brain. Behav.* – 2017. – Vol. 7, № 9. – P. e00790 doi: 10.1002/brb3.790.
27. Chen S., Feng H., Sherchan P. et al. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage // *Prog. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 115. – P. 64–91.
28. Choi W., Kwon S. C., Lee W. J. et al. Feasibility and safety of mild therapeutic hypothermia in poor-grade subarachnoid hemorrhage: prospective pilot study // *J. Korean Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32, № 8. – P. 1337–1344.
29. Diringer M. N., Dhar R., Scalfani M. et al. Effect of high-dose simvastatin on cerebral blood flow and static autoregulation in subarachnoid hemorrhage // *Neurocritical Care*. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 56–63.
30. Dorhout M., Sanne M. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9836. – P. 44–49.
31. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 222–240.
32. Duman E., Karakoç F., Pinar H. U. et al. Higher dose intra-arterial milrinone and intra-arterial combined milrinone-nimodipine infusion as a rescue therapy for refractory cerebral vasospasm // *Interventional Neuroradiology*. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 636–643.
33. Francoeur C. L., Mayer S. A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20, № 277. – P. 1–12.
34. Gregory A., Sepideh A. Specific treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. // *Warlow's Stroke: Practical Management, Fourth Edition*. – 2019. – P. 679–722. <https://doi.org/10.1002/9781118492390.ch15>.
35. Hänggi D., Etminan N., Aldrich F. et al. Randomized, open-label, phase 1/2a study to determine the maximum tolerated dose of intraventricular sustained release nimodipine for subarachnoid hemorrhage (NEWTON [Nimodipine microparticles to enhance recovery while reducing toxicity after subarachnoid hemorrhage]) // *Stroke*. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 145–151.
36. Hosmann A., Rauscher S., Wang W. et al. Intra-arterial papaverine-hydrochloride and transluminal balloon angioplasty for the neurointerventional management of delayed onset post aneurysmal subarachnoid hemorrhage vasospasm // *World Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 119. – P. 301–312.
37. James R. E., Kramer D. R., Aljuboori Z. S. et al. Novel treatments in neuroprotection for aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 38.
38. Kuo C. P., Lu C. H., Wen L. L. et al. Neuroprotective effect of curcumin in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1229–1238.
39. Liotta E. M., Karmarkar A., Batra A. et al. Magnesium and hemorrhage volume in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 104–110.
40. Liu Y., Qiu H.-C., Su J. et al. Drug treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage following aneurysms // *Chinese Neurosurgical J.* – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 1–8.
41. Luis C. A., Enriquez-Marulanda A., Maragkos G. A. et al. Effect of blood pressure variability during the acute period of subarachnoid hemorrhage on functional outcomes // *Neurosurgery*. – 2017. – doi:10.1093/neuros/nyaa019.
42. Lylyk P., Vila J. F., Miranda C. et al. Partial aortic obstruction improves cerebral perfusion and clinical symptoms in patients with symptomatic vasospasm // *Neurol Res.* – 2005. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 129–135.
43. Okazaki T., Kuroda Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome // *J. Intens. Care*. – 2018. – Vol. 6, № 28. doi:10.1186/s40560-018-0297-5.
44. Okazaki T., Hifumi T., Kawakita K. et al. Target serum sodium levels during intensive care unit management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Shock*. – 2017. – Vol. 48, № 5. – P. 558–563.
45. Park S., Yang N., Seo E. The effectiveness of lumbar cerebrospinal fluid drainage to reduce the cerebral vasospasm after surgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Korean Neurosurg. Soc.* – 2015. – Vol. 57, № 3. – P. 167–173.
24. Bretz J.S., Von Dincklage F., Woitzik J. et al. The Hijdra scale has significant prognostic value for the functional outcome of Fisher grade 3 patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin. Neuroradiology*, 2016, vol. 27, no. 3, pp. 361-369.
25. Budohoski K.P., Guilfoyle M., Helmy A. et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2014, vol. 85, no. 12, pp. 1343-1353.
26. Cai J., Xu D., Bai X. et al. Curcumin mitigates cerebral vasospasm and early brain injury following subarachnoid hemorrhage via inhibiting cerebral inflammation. *Brain. Behav.*, 2017, vol. 7, no. 9, pp. e00790. doi: 10.1002/brb3.790.
27. Chen S., Feng H., Sherchan P. et al. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog. Neurobiol.*, 2014, vol. 115, pp. 64-91.
28. Choi W., Kwon S.C., Lee W.J. et al. Feasibility and safety of mild therapeutic hypothermia in poor-grade subarachnoid hemorrhage: prospective pilot study. *J. Korean Med. Sci.*, 2017, vol. 32, no. 8, pp. 1337-1344.
29. Diringer M.N., Dhar R., Scalfani M. et al. Effect of high-dose simvastatin on cerebral blood flow and static autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 2015, vol. 25, no. 1, pp. 56-63.
30. Dorhout M., Sanne M. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9836, pp. 44-49.
31. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg Anesthesiol.*, 2015, vol. 27, no. 3, pp. 222-240.
32. Duman E., Karakoç F., Pinar H.U. et al. Higher dose intra-arterial milrinone and intra-arterial combined milrinone-nimodipine infusion as a rescue therapy for refractory cerebral vasospasm. *Interventional Neuroradiology*, 2017, vol. 23, no. 6, pp. 636-643.
33. Francoeur C.L., Mayer S.A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, no. 277, pp. 1-12.
34. Gregory A., Sepideh A. Specific treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Warlow's Stroke: Practical Management, Fourth Edition*. 2019, pp. 679–722. <https://doi.org/10.1002/9781118492390.ch15>.
35. Hänggi D., Etminan N., Aldrich F. et al. Randomized, open-label, phase 1/2a study to determine the maximum tolerated dose of intraventricular sustained release nimodipine for subarachnoid hemorrhage (NEWTON [Nimodipine microparticles to enhance recovery while reducing toxicity after subarachnoid hemorrhage]). *Stroke*, 2016, vol. 48, no. 1, pp. 145-151.
36. Hosmann A., Rauscher S., Wang W. et al. Intra-arterial papaverine-hydrochloride and transluminal balloon angioplasty for the neurointerventional management of delayed onset post aneurysmal subarachnoid hemorrhage vasospasm. *World Neurosurgery*, 2018, vol. 119, pp. 301-312.
37. James R.E., Kramer D.R., Aljuboori Z.S. et al. Novel treatments in neuroprotection for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Current Treatment Options in Neurology*, 2016, vol. 18, no. 8, pp. 38.
38. Kuo C.P., Lu C.H., Wen L.L. et al. Neuroprotective effect of curcumin in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology*, 2011, vol. 115, no. 6, pp. 1229-1238.
39. Liotta E.M., Karmarkar A., Batra A. et al. Magnesium and hemorrhage volume in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care Med.*, 2019, vol. 48, no. 1, pp. 104-110.
40. Liu Y., Qiu H.-C., Su J. et al. Drug treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage following aneurysms. *Chinese Neurosurgical J.*, 2016, vol. 2, no. 4, pp. 1-8.
41. Luis C.A., Enriquez-Marulanda A., Maragkos G.A. et al. Effect of blood pressure variability during the acute period of subarachnoid hemorrhage on functional outcomes. *Neurosurgery*, 2017, doi:10.1093/neuros/nyaa019.
42. Lylyk P., Vila J.F., Miranda C. et al. Partial aortic obstruction improves cerebral perfusion and clinical symptoms in patients with symptomatic vasospasm. *Neurol Res.*, 2005, vol. 27, suppl. 1, pp. 129-135.
43. Okazaki T., Kuroda Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. *J. Intens. Care*, 2018, vol. 6, no. 28. doi:10.1186/s40560-018-0297-5.
44. Okazaki T., Hifumi T., Kawakita K. et al. Target serum sodium levels during intensive care unit management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Shock*, 2017, vol. 48, no. 5, pp. 558-563.
45. Park S., Yang N., Seo E. The effectiveness of lumbar cerebrospinal fluid drainage to reduce the cerebral vasospasm after surgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 2015, vol. 57, no. 3, pp. 167-173.

46. Robert J. B., Kumar A., McCullough L. D. et al. A survey of blood pressure parameters after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *International J. Neuroscience*. – 2016. – Vol. 127, № 1. – P. 51–58.
47. Shah K., Turgeon R. D., Gooderham P. A. et al. Prevention and treatment of hyponatremia in patients with subarachnoid hemorrhage: A systematic review // *World Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 109. – P. 222–229.
48. Starnoni D., Oddo M., Maduri R. et al. Thrombolysis for non-traumatic intra-ventricular hemorrhage in adults: A critical reappraisal // *Minerva anesthesiologica*. – 2017. – Vol. 83, № 9. – P. 982–993.
49. Steiger H.-J., Beez T., Beseoglu K. et al. Perioperative measures to improve outcome after subarachnoid hemorrhage-revisiting the concept of secondary brain injury // *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*. – 2015. – Vol. 120. – P. 211–216.
50. Sugimoto K., Nomura S., Shirao S. Cilostazol decreases duration of spreading depolarization and spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Ann. Neurol.* – 2018. – Vol. 84, № 6. – P. 873–885.
51. Todd M. M., Hindman B. J., Clarke W. R. et al. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm // *New England J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 2. – P. 135–145.
52. Toyoda K., Koga M., Yamamoto H. et al. Clinical outcomes depending on acute blood pressure after cerebral hemorrhage: Blood pressure lowering in cerebral hemorrhage // *Annals of Neurology*. – 2019. – Vol. 85, № 1. – P. 105–113.
53. Yadollahikhales G., Borhani-Haghighi A., Torabi-Nami M. et al. Flow augmentation in acute ischemic stroke // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 42–51.
46. Robert J.B., Kumar A., McCullough L.D. et al. A survey of blood pressure parameters after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *International J. Neuroscience*, 2016, vol. 127, no. 1, pp. 51-58.
47. Shah K., Turgeon R.D., Gooderham P.A. et al. Prevention and treatment of hyponatremia in patients with subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *World Neurosurgery*, 2018, vol. 109, pp. 222-229.
48. Starnoni D., Oddo M., Maduri R. et al. Thrombolysis for non-traumatic intra-ventricular hemorrhage in adults: A critical reappraisal. *Minerva Anesthesiologica*, 2017, vol. 83, no. 9, pp. 982-993.
49. Steiger H.-J., Beez T., Beseoglu K. et al. Perioperative Measures to Improve Outcome After Subarachnoid Hemorrhage-Revisiting the Concept of Secondary Brain Injury. *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*, 2015, vol. 120, pp. 211-216.
50. Sugimoto K., Nomura S., Shirao S. Cilostazol decreases duration of spreading depolarization and spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann. Neurol.*, 2018, vol. 84, no. 6, pp. 873-885.
51. Todd M.M., Hindman B.J., Clarke W.R. et al. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *New England J. Med.*, 2005, vol. 352, no. 2, pp. 135-145.
52. Toyoda K., Koga M., Yamamoto H. et al. Clinical outcomes depending on acute blood pressure after cerebral hemorrhage: Blood pressure lowering in cerebral hemorrhage. *Annals of Neurology*, 2019, vol. 85, no. 1, pp. 105-113.
53. Yadollahikhales G., Borhani-Haghighi A., Torabi-Nami M. et al. Flow augmentation in acute ischemic stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2014, vol. 22, no. 1, pp. 42-51.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Газенкамф Андрей Александрович

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии ИПО.
Тел.: +7 (391) 228-08-61.
E-mail: gasenkampf_md@mail.ru

Шуть Евгений Владимирович

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии ИПО.
E-mail: shev994@gmail.com

Шаров Никита Сергеевич

студент 5-го курса.
E-mail: meyerholdwinterhold@gmail.com

Грицан Алексей Иванович

доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии ИПО.
Тел.: +7 (391) 228-34-68.
E-mail: gritsan67@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022.

Andrey A. Gazenkampf

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care
Department of Professional Training Institute.
Phone: +7 (391) 228-08-61.
Email: gasenkampf_md@mail.ru

Evgeniy V. Shut

Resident of Anesthesiology and Intensive Care Department
of Professional Training Institute.
Email: shev994@gmail.com

Nikita I. Sharov

Student of the 5th year.
Email: meyerholdwinterhold@gmail.com

Aleksey I. Gritsan

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
of Professional Training Institute.
Phone: +7 (391) 228-34-68.
Email: gritsan67@mail.ru



Анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций на легких и органах средостения

А. А. КАВОЧКИН¹, М. А. ВЫЖИГИНА^{1,2}, Д. Г. КАБАКОВ¹, Д. В. БАЗАРОВ¹, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, С. Г. ЖУКОВА^{1,2}, А. Ю. ГРИГОРЧУК¹, Я. В. ШИНКАРЕНКО²

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, РФ

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ инноваций в концептуальное обоснование и методическое обеспечение анестезиологической защиты торакальных хирургических вмешательств.

Результаты: оптимизация методов анестезиологической защиты должна быть направлена на решение как хирургических требований, таких как создание условий хирургического комфорта, так и одновременное обеспечение максимально достижимого уровня эффективности защиты и безопасности пациентов. Основное внимание при решении проблем защиты пациента в торакальной хирургии вообще и в торакоскопической в частности принадлежит возможностям обеспечения эффективного газообмена и оптимально соответствующих им методов анестезии в рамках концепции многокомпонентности. Важно учитывать, что выключение из вентиляции и тщательное коллабирование оперируемого легкого имеют абсолютные показания для торакоскопической хирургии. Такой подход продиктован потребностью в обеспечении пространства в плевральной полости для инструментального выполнения хирургических действий.

Ключевые слова: анестезия, торакоскопия, торакотомия, легкие, органы средостения, торакальная хирургия

Для цитирования: Кавочкин А. А., Выжигина М. А., Кабаков Д. Г., Базаров Д. В., Зайцев А. Ю., Жукова С. Г., Григорчук А. Ю., Шинкаренко Я. В. Анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций на легких и органах средостения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 113-122. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-113-122

Anesthesiological management of thoracoscopic operations on lungs and mediastinum

A. A. KAVOCHKIN¹, M. A. VYZHIGINA^{1,2}, D. G. KABAKOV¹, D. V. BAZAROV¹, A. YU. ZAYTSEV^{1,2}, S. G. ZHUKOVA^{1,2}, A. YU. GRIGORCHUK¹, YA. V. SHINKARENKO²

¹Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the review: analysis of innovations in the conceptual justification and methodological support of anesthetic protection of thoracic surgical interventions.

Results: optimization of methods of anesthetic protection should be aimed at solving both surgical requirements such as creating conditions for surgical comfort and at the same time, ensuring the maximum achievable level of protection efficiency and patient safety. When solving the problems of patient protection in thoracic surgery in general and thoracoscopic surgery in particular, the special attention is paid to ensuring effective gas exchange and optimal anesthesia methods corresponding to them within the framework of the multi-component concept. It is important to consider that weaning from mechanical ventilation and the careful collapse of the operated lung are absolute indications for thoracoscopic surgery. This approach is used due to the need to provide space in the pleural cavity for instrumental manipulations during surgery.

Key words: anesthesia, thoracoscopy, thoracotomy, lungs, mediastinal organs, thoracic surgery

For citations: Kavochkin A. A., Vyzhigina M. A., Kabakov D. G., Bazarov D. V., Zaytsev A. Yu., Zhukova S. G., Grigorchuk A. Yu., Shinkarenko Ya. V. Anesthesiological management of thoracoscopic operations on lungs and mediastinum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 4, P. 113-122. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-113-122

Для корреспонденции:

Кавочкин Алексей Алексеевич
E-mail: spayker-med@mail.ru

Correspondence:

Aleksey A. Kavochkin
Email: spayker-med@mail.ru

В последние десятилетия хирургия становится все менее инвазивной, что способствует улучшению исходов операции и лучшему косметическому эффекту, торакальная хирургия – не исключение. Видеоассистированные торакоскопические технологии применяются все чаще, благодаря чему снижается частота развития послеоперационных осложнений и летальности не в ущерб качеству и результатам хирургического лечения. Исследования общей базы данных Общества торакальных хирургов (STS) демонстрируют увеличение частоты выполнения торакоскопических резекций легких с 8% в 2003 г. до 43% в 2019 г. во всех включенных в базу центрах. Повторное исследование показало

увеличение доли торакоскопических операций до 62% [24].

Практическое применение торакоскопических доступов активно началось после успешного внедрения лапароскопической технологии при выполнении холецистэктомии в 1990-х годах. Видеоассистированная торакоскопия используется для проведения резекций легких, тим- и симпатэктомий, установки плевральных дренажей и выполнения плевродеза, реконструкций диафрагмы и грудной стенки [11].

Предоперационная подготовка пациентов перед торакоскопическим вмешательством мало отличается от подготовки к обычной торакотомии. В боль-

шинстве случаев операция выполняется в положении пациента на боку с применением односторонней вентиляции, что позволяет коллабировать оперируемое легкое и максимально увеличить обзор операционного поля. Большинство торакоскопических операций проводится в условиях общей анестезии и раздельной интубации бронхов. Описано также применение исключительно регионарной анестезии в сочетании с седацией пациента [27]. Еще большее удивление вызывают сообщения о проведении этих операций с сохранением самостоятельного дыхания либо использованием ларингеальной маски [2]. По нашему мнению, такие решения анестезиологического участия не отвечают потребностям торакоскопической хирургической техники. Они не гарантируют безопасность пациента в процессе операции и предупреждение послеоперационных осложнений.

Влияние на состояние пациента. Торакоскопия, успешно выполняемая во всем мире более 20 лет, стала рациональной опцией для лечения различных заболеваний, что подтверждается большим количеством многоцентровых рандомизированных исследований. В четырех крупных публикациях продемонстрировано, что в случае торакоскопических вмешательств значительно ниже риски послеоперационных осложнений и длительность пребывания в стационаре. Анализ данных регистра Европейского общества торакальной хирургии, в рамках которого сравнивались исходы торакоскопических и открытых лобэктомий, показал, что торакоскопические вмешательства связаны с более низким общим риском осложнений (29,1% по сравнению с 31,7%), более низкими рисками кардиореспираторных осложнений (15,9% по сравнению с 19,6%), формирования ателектазов, требующих санационной фибробронхоскопии (2,4% по сравнению с 5,5%). Также видеоассистированные торакоскопические операции (ВАТС) не требуют продолжительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) дольше 48 ч (0,7% по сравнению с 1,4%) и редко сопровождаются инфицированием раны (0,2% по сравнению с 0,6%). Кроме того, пациенты из группы торакоскопии провели в стационаре в среднем на 2 сут меньше, и смертность в этой группе составила 1% по сравнению с 1,9% в группе торакотомии.

По результатам российского исследования сравнения безопасности торакоскопической и торакотомической тимэктомий, торакоскопический доступ статистически значительно снижает сроки нахождения дренажа в плевральной полости, объем экссудации, время пребывания пациента в палате интенсивной терапии после операции, количество и дозы принимаемых анальгетиков [7].

Долгосрочный анализ влияния двух видов вмешательств на исходы хирургического лечения. Одним из наиболее частых долгосрочных осложнений любых хирургических вмешательств является хроническая послеоперационная боль, сохраняющаяся 3 мес. и более. Метаанализы проспективных исследований хронической боли после

выполнения торакотомии продемонстрировали, что на боль через 3 мес. после вмешательства (17 исследований, 1 439 пациентов) жалуются 57% пациентов (95%-ный доверительный интервал (ДИ) от 51 до 64%) и через 6 мес. (15 исследований, 1 354 пациента) после выполнения хирургического вмешательства 47% пациентов (95%-ный ДИ от 39 до 56%). В одном из исследований болевого синдрома после торакоскопических вмешательств получены результаты, согласно которым хронизация послеоперационной боли имеет место у 11% пациентов, перенесших торакоскопию. В ряде других исследований не получено значимых различий между частотой послеоперационной боли после торакотомий и торакоскопий [17]. Тем не менее никаких других масштабных метаанализов, посвященных хронической послеоперационной боли после торакоскопических вмешательств, не проводилось [16].

Влияние торакоскопических операций на качество жизни пациентов при сравнении с открытыми доступами исследовалось в основном в раннем послеоперационном периоде. Доказано, что в раннем послеоперационном периоде после выполнения торакоскопии пациенты отмечают меньшую интенсивность болевого синдрома, меньшие ограничения в движениях плечевого сустава и более раннее возвращение к дооперационному уровню активности. Тем не менее результаты рандомизированных проспективных исследований, посвященных долгосрочному сравнению влияния торакоскопии на качество жизни пациентов, до сих пор не опубликованы. Другие ретроспективные исследования не демонстрируют значимых различий в качестве жизни пациентов.

Современные технологии в проведении торакоскопических вмешательств. В настоящий момент существует несколько альтернатив классической многопортовой торакоскопии – однопортовая торакоскопия и робот-ассистируемая торакоскопия (РАТС), внедрение которых в хирургическую практику постепенно происходит благодаря ряду индивидуальных преимуществ, которые несут в себе эти методики [1, 28].

Крайне важными являются наблюдения, касающиеся радикальности хирургической помощи, оказываемой при онкологических заболеваниях легких и органов средостения с применением торакоскопических подходов и классической торакотомии. Риск рецидива и общая выживаемость при ранней стадии немелкоклеточного рака легкого были сопоставимы между группами VATS и открытой лобэктоми [19, 42].

Основными преимуществами однопортовых вмешательств, по мнению их сторонников, являются снижение числа парестезий и уровня послеоперационной боли в связи с меньшим количеством входов в плевральную полость и, таким образом, меньшим травмированием межреберных сосудисто-нервных пучков. Авторы ряда исследований сообщают об отсутствии значимых различий по продолжительности

сти госпитализации и длительности использования плеврального дренажа между группами много- и однопортовой видеоассистируемых операций и о меньшем уровне послеоперационной боли в группе однопортовой торакоскопии [38, 48].

В двух исследованиях описан анализ безопасности однопортовой торакоскопии. В одно из них было включено 644 пациента, смертность составила 0,6%, конверсия в двух- или трехпортовую торакоскопию была выполнена в 3,7% случаев, частота серьезных послеоперационных осложнений составила 2,8% [46]. Во второе исследование включено 100 пациентов, у которых летальные исходы не зафиксированы [29]. С другой стороны, трудно утверждать, что приведенные результаты осложнений и летальности определяются исключительно количеством входов в плевральную полость.

М. Salati et al. [47] провели исследование, в котором сравнили стоимость лечения в случае выполнения одно- и многопортовой торакоскопии. Длительность пребывания в стационаре в этом исследовании оказалась меньше в группе однопортовой торакоскопии (3,8 по сравнению с 4,9 дня), а стоимость лечения значимо не отличалась [47].

Иной модификацией многопортовой технологии является VATS, которая характеризуется более низкой частотой послеоперационных осложнений и низкой смертностью по сравнению с торакотомией. В ряде ретроспективных исследований продемонстрированы меньшие частота осложнений, объем кровопотери, длительность пребывания в стационаре и потребность в обезболивании в случае выполнения VATS по сравнению с классической торакоскопией. Тем не менее несколько других исследований сообщают и о недостатках VATS: о большей продолжительности операции, об увеличении стоимости лечения при выполнении VATS и о большей частоте развития интраоперационного воспаления и кровотечений [43].

Внедрение торакоскопических технологий в лечение заболеваний органов грудной полости позволило реализовать концепцию fast-track [23].

В классическом понимании применение fast-track начинается уже на предоперационном этапе. Несколько исследований сообщают о связи между предоперационной тревожностью и развитием послеоперационной боли, в связи с чем необходимо уделять должное внимание общению пациента с врачом, а также применению анксиолитических препаратов в процессе предоперационной подготовки [16, 49]. В предоперационный период важно с осторожностью подходить к выбору средств для премедикации. При необходимости можно назначить анксиолитики для обеспечения комфорта пациента, эффект которого может распространиться и на момент выполнения регионарной анестезии.

Очевидно, необходимо избегать длительно и сильнодействующих препаратов, поскольку это может повлиять на скорость послеоперационного восстановления пациента [45].

Кроме того, в ряде исследований показано, что лечение пневмоторакса, резекция легочных новообразований, сегмент- и лобэктомия могут осуществляться торакоскопически без эндотрахеальной интубации [13, 14, 27, 28, 30, 41]. В таком случае операция выполняется под регионарной анестезией при самостоятельном дыхании одного легкого. Легкое на стороне оперативного вмешательства коллабируется под влиянием открытого пневмоторакса [40, 44]. Для продолжительных вмешательств применяется анестезия сопровождения, а кашлевой рефлекс подавляется блокадой блуждающего нерва на стороне оперативного вмешательства или аэрацией плевральной полости местным анестетиком (чаще лидокаином) [33]. На сегодняшний день с использованием этой техники проведено множество операций разной степени сложности, вплоть до обширных резекций легких [35]. Процент осложнений был минимальным при условии, что операции выполняли хирурги с большим опытом в VATS-хирургии. Исследования показывают, что исходы подобных операций сопоставимы с исходами торакоскопий, проведенных с интубацией. Однако необходимы дальнейшие исследования для более полного подтверждения этого наблюдения [12]. С нашей точки зрения, такой подход опасен развитием флотации средостения и парадоксального дыхания, сопровождающихся нарушениями газообмена.

Анестезиологическое обеспечение при проведении торакоскопических операций. Выбор анестезиологического обеспечения при торакальных операциях, выполняемых с применением торакоскопических технологий, зависит от многих факторов. В то время как простые малоинвазивные процедуры могут быть проведены под местной или регионарной анестезией, более сложные VATS-операции чаще выполняются в условиях общей анестезии в сочетании с коллабированием оперируемого легкого и искусственной однопортовой вентилизацией (ИОВ) [39]. В каждом конкретном случае необходимо тщательно определять показания для VATS, поскольку, несмотря на ряд несомненных достоинств, ее проведение может быть сопряжено с развитием различных хирургически обусловленных осложнений, таких как повреждение крупных сосудистых стволов и трудно контролируемые массивные кровотечения, механические повреждения паренхимы легких с последующим нарушением аэрозаза, повреждение грудного лимфатического протока, избыточная продолжительность операции и, соответственно, ИОВ с возможным развитием нарушений газообмена [8, 32].

В настоящее время не существует рекомендаций относительно предпочтительного вида общей анестезии, однако при выборе препаратов важно учитывать их влияние на скорость послеоперационного восстановления пациента с уменьшением интенсивности послеоперационного болевого синдрома и соотносить предполагаемую пользу с возможными побочными эффектами [6]. Показано,

что у группы пациентов, которым проводили многокомпонентную сбалансированную анестезию ингаляционными анестетиками, в частности севофлураном, уровень медиаторов воспаления в жидкости бронхоальвеолярного лаважа коллабировавшегося легкого был значительно меньше, чем у пациентов, которым выполняли внутривенную анестезию на основе пропофола. Такая находка при прочих равных в пользу анестезии на основе севофлурана. В развитии проблемы следует указать на сведения ряда авторитетных специалистов о том, что летучие анестетики могут обладать кардиопротективными и иммуномодулирующими свойствами. Считается, однако, что внутривенные анестетики минимизируют проявления послеоперационной тошноты и рвоты. Опубликовано наблюдение об индукции на основе севофлурана в случае прогнозируемого риска осложненной интубации [45]. Правда, эта рекомендация касается не только торакоскопически оперируемых пациентов.

Тем не менее пока было проведено слишком мало рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих преимущество одного вида общей анестезии перед другим [15]. Возможно, индивидуальные подходы анестезиологов и хирургов имеют значение. Персонализация подходов и решений определяется позицией и хирурга, и анестезиолога, и, конечно, в отношении каждого конкретного пациента.

Опубликованы также данные о том, что использование быстродействующего и мощного анальгетика – ремифентанила с небольшим временем полувыведения – гарантирует эффективную интраоперационную анальгезию и, что крайне важно, быстрое восстановление, перевод на самостоятельное дыхание и экстубацию [50].

Использование миорелаксантов имеет несколько особенностей для торакоскопических операций. Следует учесть, что малейший выход пациента из релаксации и неожиданные движения диафрагмы могут повлечь за собой случайные и даже опасные повреждения хирургическими инструментами структур в зоне действий хирургов. Одновременно следует соблюдать осторожность в отношении развития остаточного послеоперационного блока. Поэтому соображения безопасности диктуют необходимость непрерывного мониторинга нервно-мышечной проводимости. Рекомендовано использование релаксантов короткой и средней продолжительности действия. Большое значение в управляемости нейромышечным блоком по окончании операции принадлежит селективному антидоту миорелаксантов рокурония бромид и векурония бромид – Сугаммадексу [45, 50].

Использование методов регионарной анестезии позволяет улучшить условия анестезиологической защиты малоинвазивных хирургических методов, к которым относится VATC.

При торакотомии золотым стандартом регионарной анестезии, как компонента общей анесте-

зии, остается торакальная эпидуральная анестезия (ТЭА), которая также активно используется и при торакокопии. Сходным с ТЭА уровнем анальгезии обладает паравертебральная блокада. По сравнению с ТЭА наблюдается меньшее количество осложнений, этот метод безопаснее и обеспечивает достаточный уровень анальгезии [21]. Результаты исследований показывают, что паравертебральную блокаду можно использовать не только при наличии противопоказаний к эпидуральной анестезии, но и во избежание наиболее частых осложнений ТЭА, а также и для более быстрого послеоперационного восстановления пациентов за счет снижения выраженности послеоперационного болевого синдрома [9, 10].

Еще один активно используемый вид регионарной анестезии – межреберная блокада. По сравнению с ТЭА и паравертебральной блокадой контроль за болью в этом случае несколько слабее, однако этой методикой не следует пренебрегать из-за редкого развития побочных эффектов [50].

К новым видам регионарной анестезии относится блокада латеральных ветвей грудных межреберных нервов, осуществляемая через передние зубчатые мышцы. Современный подход к проведению блокад основан на выполнении методик под контролем УЗИ-навигации. Подход обеспечивает максимальную эффективность блокады и повышает безопасность выполнения.

В одном из недавних исследований показано, что выраженный мультидерматомный блок чувствительности может быть достигнут с помощью Erector spinae plane block (ESP-блока). Это безопасный и относительно простой метод, при котором анестетик вводится близко к межпозвоночным отверстиям, действует и на дорсальную, и на вентральную ветви грудных спинномозговых нервов, что позволяет полностью блокировать чувствительные нервы задней, латеральной и передней грудной стенки. Предпочтение отдается введению анестетика глубже мышцы, выпрямляющей позвоночник, поскольку в этом случае в блок вовлекается много дерматомов. Также для продолженного обезболивания послеоперационного периода может быть установлен постоянный катетер в ESP-пространство [25].

На сегодняшний день наблюдается тенденция к выполнению все более сложных торакоскопических вмешательств с использованием неинтубационных методов анестезии с сохранением самостоятельного дыхания пациента [2]. Авторы полагают, что такие методические решения позволяют избежать осложнений интубации, повреждения воздухоносных путей, смещения средостения, вентилятор-индуцированного повреждения легких, нарушения оксигенации, остаточного паралича дыхательной мускулатуры и послеоперационных тошноты и рвоты. Однако на данный момент технология отказа от интубации пациентов при VATC в основном применяется при достаточно простых и коротких опера-

циях. Их более широкое использование подлежит обсуждению [31, 50].

Внедрение торакоскопических хирургических технологий стало одним из основных абсолютных показаний к коллабированию легкого на стороне операции посредством разделения дыхательных каналов применением двухканальных интубационных трубок. Для обеспечения оптимального хирургического доступа необходимо абсолютное коллабирование оперируемого легкого с доступом к обоим дыхательным каналам, т. е. созданием условий для управляемого коллапса. Надежность исполнения требует точного подбора интубационной трубки по размеру и стороне операции [3, 51].

На данный момент использование двухпросветных эндобронхиальных трубок рассматривается как золотой стандарт интубации для выполнения ИОВ при наличии абсолютных либо относительных показаний к разделению дыхательных каналов [4].

Бронхиальные obturatory позволяют блокировать главные бронхи. Они устанавливаются через стандартную эндобронхиальную трубку или модифицированную однопросветную эндобронхиальную трубку под контролем гибкой бронхоскопии [37]. Бронхиальные obturatory в торакоскопической хирургии применяют реже. Однако установка бронхоблокаторов сложна. Они менее устойчивы в заданном положении, могут смещаться. С этой точки зрения применение бронхоблокаторов для торакоскопической хирургии нежелательно.

Проведение ИОВ, особенно длительной, также имеет свои риски и побочные эффекты. Известно, что избыточное растяжение легочной ткани при неправильном выборе режима респираторной поддержки одного вентилируемого легкого может приводить к вентилятор-индуцированному повреждению легких, которое является фактором риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [36].

Применение постоянного положительного давления в дыхательных путях путем аэрации кислорода в выключенное из вентиляции легкое является перспективным способом борьбы с гипоксемией при ИОВ. Однако при торакокопии существует ряд ограничений в использовании этого метода. По некоторым данным, уровень фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) должен быть минимально возможным [50]. Показано, что использование 100%-ного кислорода приводит к развитию кислородной интоксикации, увеличению уровня окислительного стресса и патологическими изменениями, сходными с синдромом острого повреждения легких. Пока до конца не ясно, какой уровень FiO_2 является безопасным.

В литературе существуют рекомендации по применению при ИОВ протективного режима вентиляции с дыхательным объемом (ДО) на уровне 4–6 мл/кг [36]. Полагают, что такой прием позволяет снизить выброс цитокинов и степень последующего системного и локального воспаления,

улучшить газообмен и снизить частоту легочных послеоперационных осложнений. Проведение протективной вентиляции включает не только использование низких ДО, но также положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), низкий FiO_2 и некоторые другие факторы. Доказательных сведений о применении этой технологии при выполнении торакоскопических операций в литературе нет.

Использование низких ДО может сопровождаться гиперкапнией, которая связана с недостаточным для эффективного газообмена расправлением дыхательной поверхности (дефицит газообменной поверхности). Некоторые авторы допускают повышение P_aCO_2 до 60–70 мм рт. ст. При этом выявили снижение послеоперационного уровня противовоспалительных цитокинов, к чему нельзя отнести безразлично [26]. Поскольку высокое содержание провоспалительных цитокинов может свидетельствовать о выраженной воспалительной реакции и повышенной секреторной активности фагоцитирующих клеток [5] гиперкапния опасна нарушениями сердечного ритма и другими патологическими изменениями, способствует усилению гипоксической вазоконстрикции. Другие исследователи допускают определенную степень гиперкапнии при соблюдении двух составляющих: хорошего уровня артериальной оксигенации и за исключением пациентов высокого риска с сопутствующими сердечно-сосудистыми и респираторными патологиями [50]. Для профилактики повреждения легких рекомендуется применять ПДКВ, чтобы удерживать объем легких после выдоха на уровне функциональной остаточной емкости. При отсутствии сопутствующей легочной патологии рекомендовано устанавливать ПДКВ около 5–10 см вод. ст. Однако даже при наличии сопутствующей легочной патологии давление 3–5 см вод. ст. считается безопасным [50].

Одним из важных осложнений однолегочной вентиляции может быть развитие гипоксемии, очень опасной, особенно для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. На сегодняшний день гипоксемия при ИОВ является достаточно редким осложнением (около 4%). Проблема профилактики решена применением внутривенных и новых ингаляционных галогенизированных анестетиков, позволяющих подбирать уровень FiO_2 , необходимый для достаточной оксигенации. Санация трахеобронхиального дерева, контрольная бронхоскопия предотвращают механические причины, нарушения газообмена при интубации в интра- и послеоперационном периодах [18, 20].

Достаточно неожиданным было наблюдение о том, что селективный агонист α_2 -адренорецепторов дексмететомидин улучшает оксигенацию и увеличивает отношение P_aO_2/FiO_2 во время операции, снижает объем внутрилегочного шунтирования крови. Однако объяснения феномену автор не дает [34]. Другие фармакологические агенты, такие как алмитрин и оксид азота, не показали значительной

эффективности в клинических исследованиях [20]. В последнее время есть данные об эффективности экстракорпоральной мембранной оксигенации в случае, если поддержание оксигенации традиционными методиками невозможно [20].

Мониторинг пациента при торакоскопических операциях. При торакоскопических операциях в условиях ИОВ, возможно длительного, при отсутствии альтернативных респираторных решений важно постоянно контролировать показатели газообмена и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной и венозной крови. Следует учитывать, что при ИОВ часто возникают непредсказуемые изменения газового состава артериальной крови [30].

Неинвазивное измерение S_pO_2 пульсоксиметром широко распространено в клинике, однако имеет ряд недостатков – может давать искаженные значения при дисгемоглобинемиях, присутствии красителей в крови (метиленового синего, индигокармина), ярком внешнем свете, низкой периферической перфузии, артефактах при движении и в некоторых других случаях. При этом мониторинг сатурации гемоглобина может проводиться непрерывно и достаточно точно, но он предоставляет только данные об оксигенации. К тому же из-за S-образной формы кривой диссоциации гемоглобина значительные изменения в P_aO_2 могут долгое время оставаться незамеченными. Для большей точности результатов рекомендуется подтверждение периодическим измерением газового состава и КОС крови.

Измерение концентрации CO_2 конца выдоха ($EtCO_2$) капнометром достаточно точно коррелирует с P_aCO_2 у интубированных пациентов без сопутствующих заболеваний системы дыхания и кровообращения.

У маленьких детей чрескожное измерение PO_2 и PCO_2 позволяет достаточно надежно оценить эти значения, но у взрослых данные подвержены значительным искажениям из-за большей толщины кожи, отеков, гипоперфузии тканей, применения вазоконстрикторов или же проблем, связанных с установкой и калибровкой устройства.

Хорошие результаты получены при комбинировании пульсоксиметрии и чрескожной капнографии. Показана хорошая корреляция между P_cCO_2 и P_aCO_2 и S_pO_2 с S_aO_2 . Время от установки до стабильного получения результатов занимало около 5 мин.

В некоторых источниках рекомендуется установка артериального катетера, который позволяет проводить постоянный интраоперационный мониторинг. Несмотря на возможные, но нечастые осложнения (возникновение катетер-ассоциированной инфекции, а также кровотечение, артериовенозная фистула и формирование псевдоаневризмы и т. д.), плюсы этой методики преобладают, поскольку артериальный катетер позволяет проводить измерения показателей крови максимально часто и достоверно.

Поскольку многие торакоскопические операции, как и открытые, могут быть связаны со значительными нарушениями гемодинамики, помимо стандартного неинвазивного мониторинга, особенно при наличии сопутствующих патологий, возможно проведение инвазивного мониторинга системной и легочной гемодинамики с помощью катетера Свана – Ганца, устанавливаемого в легочную артерию, или же с помощью технологии Picco Plus (транспульмональная термодилуция) [22]. Полезным дополнением, особенно при работе с пациентами высокого риска, является сочетанное применение пульмональной (Swan – Ganz) и транспульмональной термодилуции (PICCO). Разрешающие возможности тандема (Swan – Ganz + PICCO) позволяют оценивать давление в легочной артерии, общее легочное сосудистое сопротивление, пре- и посткапиллярное сопротивление газообменного русла легких (R_a и R_v), общую внесосудистую жидкость легких, индекс проницаемости сосудов легких и другие важные характеристики [3, 4, 6].

В качестве важнейших предикторов послеоперационных осложнений используются данные спирометрии, в частности объем форсированного выдоха за 1-ю с и диффузионная способность легких по монооксиду углерода. Особенно они важны для профилактики легочных осложнений (например, пневмонии), которые связаны с увеличением периода госпитализации и повышением смертности. Также эти значения могут применяться для стратификации операционного риска.

Заключение

За последние 20 лет торакальная хирургия претерпела значительные изменения, в том числе за счет распространения торакоскопических технологий. Этот раздел хирургии стремительно развивается, осваивая области, которые ранее представлялись как исключительная прерогатива открытых вмешательств. Параллельно изменяется и анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций, обращаясь к оптимизации возможностей поддержания газообмена поиском респираторных методик, сочетающих возможности традиционных и струйных респираторных технологий, с учетом воздействия анестетиков на газообменное русло легких, применением селективных вазодилататоров системы газообменного кровотока в легких. Снижение «инвазивности» анестезиологической защиты тесно сопряжено с внедрением регионарных методик в форме сочетанной анестезии.

Остаются, как и всегда, традиционные для инноваций вопросы, в частности об особенностях анестезиологического обеспечения пациентов старческого возраста, больных с обширным спектром соматической патологии. Важно отметить, что число больных высокого риска, которые нуждаются в хирургическом лечении заболеваний легких, в

последние годы возрастает. При этом должен быть постоянным принцип, согласно которому возраст и тяжелая сопутствующая патология не должны

являться противопоказанием к оперативному лечению при использовании торакоскопических технологий.

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. Ветшев П. С., Аблицов А. Ю., Санадзе А. Г. и др. Робот-ассистированные и торакоскопические операции в лечении больных с опухолями вилочковой железы // Медицинский вестник Юга России. - 2018. - Т. 9, № 2. - С. 15-25.
2. Жихарев В. А., Порханов В. А., Корячкин В. А. и др. Видеоассистированная торакоскопическая тимэктомия при миастении. Новый подход // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 3. - С. 14-19.
3. Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Еременко А. А. и др. Вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. - М.: Гэотар-Медиа, 2016. - С. 66-74.
4. Кассиль В. Л., Выжигина М. А., Хапий Х. Х. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. - М.: Медпресс-информ, 2009. - С. 34-45.
5. Кудлай Д. А. Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ГОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет". Новосибирск, 2007.
6. Курилова О. А. Сочетанное использование внутривенной и высокой эпидуральной анестезии при торакальных операциях: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20; Первый моск. мед. ун-т. им. И. М. Сеченова. - М., 2011. - 125 с.
7. Никишов В. Н., Сигал Е. И., Потанин В. П. и др. Использование торакоскопического доступа при операциях на вилочковой железе // Медицинский альманах. - 2010. - Т. 3, № 12. - С. 63-66.
8. Овчаренко Н. М. Оптимизация анестезиологического пособия при видеоторакоскопических операциях у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». - М., 2011. - 73 с.
9. Abo-Zeid M. A., Elgamal M. M., Hewidy A. A. et al. Ultrasound-guided multilevel paravertebral block versus local anesthesia for medical thoracoscopy // Saudi J. Anaesth. - 2017. - Vol. 11, № 4. - P. 442-448.
10. Agnoletti V., Gurioli C., Piraccini E. et al. Efficacy and safety of thoracic paravertebral block for medical thoracoscopy // British J. Anaesth. - 2011. - Vol. 106, № 6. - P. 916-917.
11. Ahmed N., Chung R. Role of early thoracoscopy for management of penetrating wounds of the chest // Am. Surgeon. - 2010. - Vol. 76, № 11. - P. 1236-1239.
12. AlGhamdi Z. M., Lynhiavu L., Moon Y. K. et al. Comparison of non-intubated versus intubated video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer // J. Thoracic Dis. - 2018. - Vol. 10, № 7. - P. 4236-4243.
13. Ambrogi M. C., Zirafa C. C., Davini F. et al. Transcollation (R) technique in the thoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax // Interact. Cardiovasc. Thoracic Surgery. - 2015. - Vol. 20, № 4. - P. 445-448.
14. Aragon J., Perez I., Gonzalez-Rivas D. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer // J. Thorac. Dis. - 2015. - Vol. 7, № 7. - P. 1074-1075.
15. Bassi A., Milani W. R., El Dib R., Matos D. Intravenous versus inhalation anaesthesia for one-lung ventilation // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2008. - № 2. - DOI: 10.1002/14651858.CD006313.pub2 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425945/>
16. Bayman E. O., Parekh K. R., Keech J. et al. A Prospective study of chronic pain after thoracic surgery // Anesthesiology. - 2017. - Vol. 126, № 5. - P. 938-951.
17. Bendixen M., Jorgensen O. D., Kronborg C. et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial // Lancet Oncology. - 2016. - Vol. 17, № 6. - P. 836-844.
1. Vetshev P.S., Ablitsov A.Yu., Sanadze A.G. et al. Robot-assisted and thoracoscopic surgery in the treatment of patients with tumors of the thymus gland. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 15-25. (In Russ.)
2. Zhikharev V.A., Porkhanov V.A., Koryachkin V.A. et al. Video assisted thoracoscopic thymectomy in myasthenia. A new approach. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 14-19. (In Russ.)
3. Kassil V.L., Vyzhigina M.A., Eremenko A.A. et al. *Ventilyatsiya lyogkikh v anesteziologii i intensivnoy terapii*. [Mechanical ventilation in anesthesiology and intensive therapy]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 66-74.
4. Kassil V.L., Vyzhigina M.A., Khapiy Kh.Kh. *Mekhanicheskaya ventilyatsiya lyogkikh v anesteziologii i intensivnoy terapii*. [Mechanical ventilation in anesthesiology and intensive therapy]. Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2009, pp. 34-45.
5. Kudlay D.A. *Immunometabolicheskiye aspekty patogeneza politravmy*. Diss. dokt. med. nauk. [Immunometabolic aspects of polytrauma pathogenesis. Doct. Diss.]. Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 2007.
6. Kurilova O.A. *Sochetannoye ispolzovaniye vnutrivennyoy i vysokoy epiduralnoy anestezii pri torakalnykh operatsiyakh*. Diss. kand. med. nauk. [Combined use of intravenous and high epidural anesthesia in thoracic surgery. Cand. Diss.]. 14.01.20, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 2011, 125 p.
7. Nikishov V.N., Sigal E.I., Potanin V.P. et al. The use of thoracoscopic access in thymus surgery. *Meditsinskiy Almanakh*, 2010, vol. 3, no. 12, pp. 63-66. (In Russ.)
8. Ovcharenko N.M. *Optimizatsiya anesteziologicheskogo posobiya pri videotorakoskopicheskikh operatsiyakh u detey*. Diss. kand. med. nauk. [Optimization of anesthetic management during video-assisted thoracoscopic surgery in children. Cand. Diss.]. 14.01.20; Pirogov Medical University, Moscow, 2011, 73 p.
9. Abo-Zeid M.A., Elgamal M.M., Hewidy A.A. et al. Ultrasound-guided multilevel paravertebral block versus local anesthesia for medical thoracoscopy. *Saudi J. Anaesth.*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 442-448.
10. Agnoletti V., Gurioli C., Piraccini E. et al. Efficacy and safety of thoracic paravertebral block for medical thoracoscopy. *British J. Anaesth.*, 2011, vol. 106, no. 6, pp. 916-917.
11. Ahmed N., Chung R. Role of early thoracoscopy for management of penetrating wounds of the chest. *Am. Surgeon*, 2010, vol. 76, no. 11, pp. 1236-1239.
12. AlGhamdi Z.M., Lynhiavu L., Moon Y.K. et al. Comparison of non-intubated versus intubated video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *J. Thoracic Dis.*, 2018, vol. 10, no. 7, pp. 4236-4243.
13. Ambrogi M.C., Zirafa C.C., Davini F. et al. Transcollation (R) technique in the thoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Interact. Cardiovasc. Thoracic Surgery*, 2015, vol. 20, no. 4, pp. 445-448.
14. Aragon J., Perez I., Gonzalez-Rivas D. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J. Thorac. Dis.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 1074-1075.
15. Bassi A., Milani W.R., El Dib R., Matos D. Intravenous versus inhalation anaesthesia for one-lung ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, no. 2, doi: 10.1002/14651858.CD006313.pub2 Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425945/>
16. Bayman E.O., Parekh K.R., Keech J. et al. A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery. *Anesthesiology*, 2017, vol. 126, no. 5, pp. 938-951.
17. Bendixen M., Jorgensen O.D., Kronborg C. et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 2016, vol. 17, no. 6, pp. 836-844.

18. Bickler P.E., Feiner J.R., Lipnick M.S. et al. Effects of acute, profound hypoxia on healthy humans: implications for safety of tests evaluating pulse oximetry or tissue oximetry performance // *Anesthesia & Analgesia*. - 2017. - Vol. 124, № 1. - P. 146-153.
19. Bravo Iniguez C. E., Armstrong K. W., Cooper Z. et al. Thirty-day mortality after lobectomy in elderly patients eligible for lung cancer screening // *Ann. Thoracic Surgery*. - 2016. - Vol. 101, № 2. - P. 541-546.
20. Campos J. H., Feider A. Hypoxia during one-lung ventilation - a review and update // *J. cardiothor. Vascular Anest.* - 2018. - Vol. 32, № 5. - P. 2330-2338.
21. Davies R. G., Myles P. S., Graham J. M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy - a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *BJA: British J. Anaesth.* - 2006. - Vol. 96, № 4. - P. 418-426.
22. De Backer D., Bakker J., Cecconi M. et al. Alternatives to the Swan-Ganz catheter // *Intens. Care Med.* - 2018. - Vol. 44, № 6. - P. 730-741.
23. Desai H., Natt B., Kim S. et al. Decreased in-hospital mortality after lobectomy using video-assisted thoracoscopic surgery compared with open thoracotomy // *Ann. Am. Thoracic Society*. - 2017. - Vol. 14, № 2. - P. 262-266.
24. Fernandez F. G., Kosinski A. S., Burfeind W. et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: higher quality data and superior outcomes // *Ann. Thoracic surgery*. - 2016. - Vol. 102, № 2. - P. 370-377.
25. Forero M., Adhikary S. D., Lopez H. et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain // *Reg. Anesth. Pain Med.* - 2016. - Vol. 41, № 5. - P. 621-627.
26. Gao W., Liu D., Li D. et al. Effects of hypercapnia on T cells in lung ischemia/reperfusion injury after lung transplantation // *Experim. Biology Med.* - 2014. - Vol. 239, № 12. - P. 1597-1605.
27. Gonzalez-Rivas D., Bonome C., Feira E. et al. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*. - 2016. - Vol. 49, № 3. - P. 721-731.
28. Gonzalez-Rivas D., Fernandez R., de la Torre M. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy under spontaneous ventilation // *Journal of thoracic disease*. - 2015. - Vol. 7, № 3. - P. 494-495.
29. Gonzalez-Rivas D., Paradelo M., Fernandez R. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience // *Ann. Thoracic surgery*. - 2013. - Vol. 95, № 2. - P. 426-432.
30. Huang J., Li J., Qiu Y. et al. Thoracoscopic double sleeve lobectomy in 13 patients: a series report from multi-centers // *J. Thoracic Disease*. - 2015. - Vol. 7, № 5. - P. 834.
31. Irons J.F., Miles L.F., Joshi K.R. et al. Intubated versus nonintubated general anesthesia for video-assisted thoracoscopic surgery-a case-control study // *J. Cardiothor. Vascular Anesth.* - 2017. - Vol. 31, № 2. - P. 411-417.
32. Katlic M.R. Video-assisted thoracic surgery utilizing local anesthesia and sedation: how i teach it // *Ann. Thoracic Surgery*. - 2017. - Vol. 104, № 3. - P. 727-730.
33. Kiss G., Claret A., Desbordes J. et al. Thoracic epidural anaesthesia for awake thoracic surgery in severely dyspnoic patients excluded from general anaesthesia // *Interact. Cardiovasc. Thoracic Surgery*. - 2014. - Vol. 19, № 5. - P. 816-823.
34. Lee S. H., Kim N., Lee C. Y. et al. Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial // *Eur. J. Anaesth.* - 2016. - Vol. 33, № 4. - P. 275-282.
35. Lirio F., Galvez C., Bolufer S. et al. Tubeless major pulmonary resections // *J. Thoracic Disease*. - 2018. - Vol. 10, № 22. - P. 2664-2670.
36. Lohser J., Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung // *Anesthesia & Analgesia*. - 2015. - Vol. 121, № 2. - P. 302-318.
37. Lu Y., Dai W., Zong Z. et al. Bronchial blocker versus left double-lumen endotracheal tube for one-lung ventilation in right video-assisted thoracoscopic surgery // *J. Cardioth. Vascular Anesthesia*. - 2018. - Vol. 32, № 1. - P. 297-301.
38. Mier J.M., Chavarin A., Izquierdo-Vidal C. et al. A prospective study comparing three-port video-assisted thoracoscopy with the single-incision laparoscopic surgery (SILS) port and instruments for the video thoracoscopic approach: a pilot study // *Surgical Endoscopy*. - 2013. - Vol. 27, № 7. - P. 2557-2560.
39. Migliore M., Giuliano R., Aziz T. et al. Four-step local anesthesia and sedation for thoracoscopic diagnosis and management of pleural diseases // *Chest*. - 2002. - Vol. 121, № 6. - P. 2032-2035.
40. Mineo T. C. Epidural anesthesia in awake thoracic surgery // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*. - 2007. - Vol. 32, № 1. - P. 13-19.
18. Bickler P.E., Feiner J.R., Lipnick M.S. et al. Effects of acute, profound hypoxia on healthy humans: implications for safety of tests evaluating pulse oximetry or tissue oximetry performance. *Anesthesia & Analgesia*, 2017, vol. 124, no. 1, pp. 146-153.
19. Bravo Iniguez C.E., Armstrong K.W., Cooper Z. et al. Thirty-day mortality after lobectomy in elderly patients eligible for lung cancer screening. *Ann. Thoracic Surgery*, 2016, vol. 101, no. 2, pp. 541-546.
20. Campos J.H., Feider A. Hypoxia during one-lung ventilation - A review and update. *J. Cardiothor. Vascular Anest.*, 2018, vol. 32, no. 5, pp. 2330-2338.
21. Davies R.G., Myles P.S., Graham J.M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy-a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BJA: British J. Anaesth.*, 2006, vol. 96, no. 4, pp. 418-426.
22. De Backer D., Bakker J., Cecconi M. et al. Alternatives to the Swan-Ganz catheter. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 6, pp. 730-741.
23. Desai H., Natt B., Kim S. et al. Decreased in-hospital mortality after lobectomy using video-assisted thoracoscopic surgery compared with open thoracotomy. *Ann. Am. Thoracic Society*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 262-266.
24. Fernandez F.G., Kosinski A.S., Burfeind W. et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: higher quality data and superior outcomes. *Ann. Thoracic Surgery*, 2016, vol. 102, no. 2, pp. 370-377.
25. Forero M., Adhikary S.D., Lopez H. et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2016, vol. 41, no. 5, pp. 621-627.
26. Gao W., Liu D., Li D. et al. Effects of hypercapnia on T cells in lung ischemia/reperfusion injury after lung transplantation. *Experim. Biology Med.*, 2014, vol. 239, no. 12, pp. 1597-1605.
27. Gonzalez-Rivas D., Bonome C., Feira E. et al. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*, 2016, vol. 49, no. 3, pp. 721-731.
28. Gonzalez-Rivas D., Fernandez R., de la Torre M. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy under spontaneous ventilation. *Journal of Thoracic Disease*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 494-495.
29. Gonzalez-Rivas D., Paradelo M., Fernandez R. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience. *Ann. Thoracic Surgery*, 2013, vol. 95, no. 2, pp. 426-432.
30. Huang J., Li J., Qiu Y. et al. Thoracoscopic double sleeve lobectomy in 13 patients: a series report from multi-centers. *J. Thoracic Disease*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 834.
31. Irons J.F., Miles L.F., Joshi K.R. et al. Intubated versus nonintubated general anesthesia for video-assisted thoracoscopic surgery-a case-control study. *J. Cardiothor. Vascular Anesth.*, 2017, vol. 31, no. 2, pp. 411-417.
32. Katlic M.R. Video-assisted thoracic surgery utilizing local anesthesia and sedation: how i teach it. *Ann. Thoracic Surgery*, 2017, vol. 104, no. 3, pp. 727-730.
33. Kiss G., Claret A., Desbordes J. et al. Thoracic epidural anaesthesia for awake thoracic surgery in severely dyspnoic patients excluded from general anaesthesia. *Interact. Cardiovasc. Thoracic Surgery*, 2014, vol. 19, no. 5, pp. 816-823.
34. Lee S.H., Kim N., Lee C.Y. et al. Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial. *Eur. J. Anaesth.*, 2016, vol. 33, no. 4, pp. 275-282.
35. Lirio F., Galvez C., Bolufer S. et al. Tubeless major pulmonary resections. *J. Thoracic Disease*, 2018, vol. 10, no. 22, pp. 2664-2670.
36. Lohser J., Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesthesia & Analgesia*, 2015, vol. 121, no. 2, pp. 302-318.
37. Lu Y., Dai W., Zong Z. et al. Bronchial blocker versus left double-lumen endotracheal tube for one-lung ventilation in right video-assisted thoracoscopic surgery. *J. Cardioth. Vascular Anesthesia*, 2018, vol. 32, no. 1, pp. 297-301.
38. Mier J.M., Chavarin A., Izquierdo-Vidal C. et al. A prospective study comparing three-port video-assisted thoracoscopy with the single-incision laparoscopic surgery (SILS) port and instruments for the video thoracoscopic approach: a pilot study. *Surgical Endoscopy*, 2013, vol. 27, no. 7, pp. 2557-2560.
39. Migliore M., Giuliano R., Aziz T. et al. Four-step local anesthesia and sedation for thoracoscopic diagnosis and management of pleural diseases. *Chest*, 2002, vol. 121, no. 6, pp. 2032-2035.
40. Mineo T.C. Epidural anesthesia in awake thoracic surgery. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*, 2007, vol. 32, no. 1, pp. 13-19.

41. Ning Y., Wang Y., Tao X. et al. Single-port endoscopic thoracic sympathectomy with monitored anesthesia care: a more promising procedure for palmar hyperhidrosis // *World J. Surgery*. - 2015. - Vol. 39, № 9. - P. 2269-2273.
42. Nwogu C. E., D'Cunha J., Pang H. et al. VATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 140202 (Alliance) // *Ann. Thoracic Surgery*. - 2015. - Vol. 99, № 2. - P. 399-405.
43. Paul S., Jalbert J., Isaacs A. J. et al. Comparative effectiveness of robotic-assisted vs thoracoscopic lobectomy // *Chest*. - 2014. - Vol. 146, № 6. - P. 1505-1512.
44. Piccioni F., Langer M., Fumagalli L. et al. Thoracic paravertebral anaesthesia for awake video-assisted thoracoscopic surgery daily // *Anaesthesia*. - 2010. - Vol. 65, № 12. - P. 1221-1224.
45. Piccioni F., Ragazzi R. Anesthesia and analgesia: how does the role of anesthetists changes in the ERAS program for VATS lobectomy // *J. Visualized Surgery*. - 2018. - Vol. 4. - P. 9.
46. Rocco G., Martucci N., La Manna C. et al. Ten-year experience on 644 patients undergoing single-port (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery // *Ann. Thoracic Surgery*. - 2013. - Vol. 96, № 2. - P. 434-438.
47. Salati M., Brunelli A., Xiume F. et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax: clinical and economic analysis in comparison to the traditional approach // *Interact. Cardiovasc. Thoracic Surgery*. - 2008. - Vol. 7, № 1. - P. 63-66.
48. Tamura M., Shimizu Y., Hashizume Y. Pain following thoracoscopic surgery: retrospective analysis between single-incision and three-port video-assisted thoracoscopic surgery // *J. Cardiothoracic Surgery*. - 2013. - Vol. 8, № 1. - P. 153.
49. Thompson T., Keogh E., French C. C. et al. Anxiety sensitivity and pain: generalisability across noxious stimuli // *Pain*. - 2008. - Vol. 134, № 1-2. - P. 187-196.
50. Umari M., Falini S., Segat M., et al. Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice // *J. Thoracic Disease*. - 2018. - Vol. 10, № 4. - P. 542-554.
51. Zhao Z. R., Lau R. W. H., Ng C. S. H. Anaesthesiology for uniportal VATS: double lumen, single lumen and tubeless // *J. Visualized Surgery*. - 2017. - Vol. 3. - P. 108.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Кавочкин Алексей Алексеевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации I.
E-mail: spayker-med@mail.ru

Выжигина Маргарита Александровна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела анестезиологии и реанимации I.
E-mail: nauka_fppo@mail.ru

Кабаков Дмитрий Геннадьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации I.
E-mail: d.g.kabakov@gmail.com

Базаров Дмитрий Владимирович

доктор медицинских наук,
заведующий отделением торакальной хирургии.
E-mail: dbazarov@rambler.ru

Зайцев Андрей Юрьевич

доктор медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии и реанимации I.
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Petrovsky National Research Centre of Surgery,
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991.*

Aleksey A. Kavochkin

*Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. I.
Email: spayker-med@mail.ru*

Margarita A. Vyzhigina

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. I.
Email: nauka_fppo@mail.ru*

Dmitry G. Kabakov

*Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. I.
Email: d.g.kabakov@gmail.com.*

Dmitry V. Bazarov

*Doctor of Medical Sciences,
Head of Thoracic Surgery Department.
Email: dbazarov@rambler.ru*

Andrey Yu. Zaytsev

*Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. I.
Email: rabotaz1@yandex.ru*

Жукова Светлана Григорьевна

кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации I.
E-mail: sozhuk@mail.ru

Svetlana G. Zhukova

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department I.
Email: sozhuk@mail.ru

Григорчук Александр Юрьевич

кандидат медицинских наук, врач – торакальный хирург.
E-mail: a.grigorchuk@yandex.ru

Aleksandr Yu. Grigorchuk

Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon.
Email: a.grigorchuk@yandex.ru

Шинкаренко Ярослав Владимирович

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
аспирант кафедры анестезиологии реаниматологии ИКМ.
119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: yar-shin@mail.ru

Yaroslav V. Shinkarenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department of Clinical Medicine Institute.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Email: yar-shin@mail.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

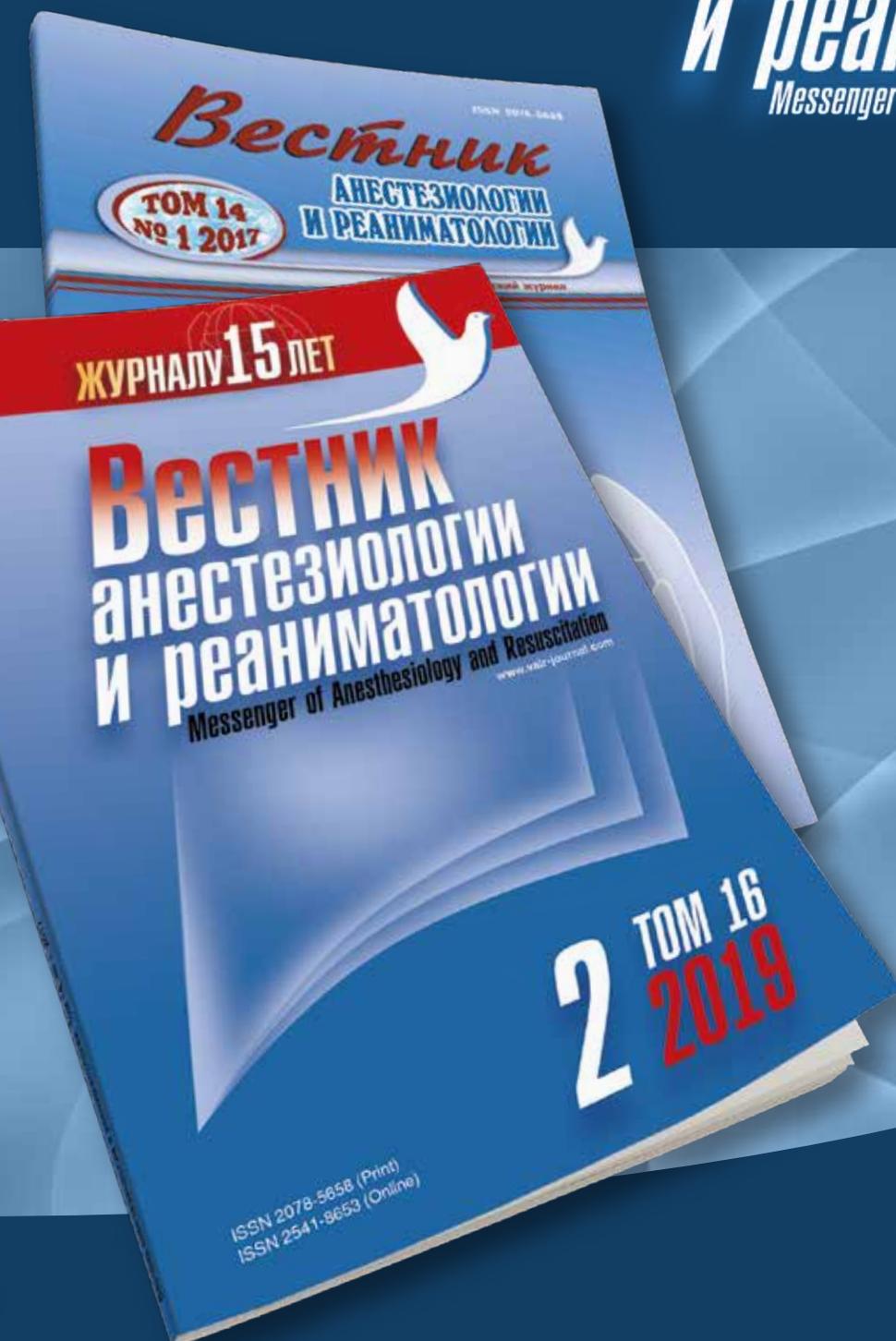
Научно-практический
журнал

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



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. По каталогу агентства «Роспечать»
в любом почтовом отделении связи РФ
индекс – 20804
2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.pressa-rf.ru>
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
(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



РЕМЕСТИП®

Терлипрессин

Спассти пациента стало легче!



- *Терапия терлипрессином достоверно предотвращает смертельные исходы от неконтролируемой кровопотери¹*
- *К 1-й минуте после внутривенного введения терлипрессина во время оперативного вмешательства возрастает среднее артериальное давление на 15 мм рт ст²*
- *Терлипрессин сокращает время пребывания пациента в стационаре в среднем на 15%³*

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

FERRING

PHARMACEUTICALS

¹ Imdad Aliansari et al. Comparison of terlipressin and octreotide in initial management of acute variceal bleeding. Med. Channel. Vol.16, № 3: 385-389

² Soon Koo Baik et al. Acute Hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100: 631-635

³ Shahab Abid et al. Terlipressin vs Octreotide in bleeding esophageal varicel as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Am. J. Gastroenterol. March 2009, Vol. 104(3):617-23

ООО ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ
115054, Москва, Космодамианская наб., д.52,
стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: (495) 287-03-43, факс: (495) 287-03-42
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru
П №013886/01-2002 GR/002/03/2014