

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



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

*Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*

[www.vair-journal.com](http://www.vair-journal.com)

**5** **ТОМ 17**  
**2020**



**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, Altaysky State Medical University,  
Barnaul, Russia

##### Vladimir V. Nikoda

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

##### Marlies Ostermann

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

##### Thomas Rimmele

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

##### Denis N. Protsenko

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

##### Aleksey V. Pyregov

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

##### Vladimir A. Rudnov

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

##### Valery V. Subbotin

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

##### Kirill N. Khrapov

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

##### Konstantin G. Shapovalov

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

##### Visolat Kh. Sharipova

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

##### Aleksey V. Schegolev

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

##### Andrey G. Yavorovskiy

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

**«Вестник анестезиологии  
и реаниматологии»**

научно-практический рецензируемый журнал

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

**Том 17, № 5, 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](mailto:Julia@fiot.ru)

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. В. Кулагина

E-mail: [anna@fiot.ru](mailto:anna@fiot.ru)

**Контакты с редакцией:**

**Тел.:** +7 (499) 130 23 28

**E-mail:** [vestnikanestrian@gmail.com](mailto: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 октября 2020 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [vestnikanestrian@gmail.com](mailto: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. 5, 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](mailto:Julia@fiot.ru)

**Editor**

E. N. Kuryuchina

**Layout and Computer Design**

A. D. Fufaev

**Advertisement Service**

A. V. Kulagina

Email: [anna@fiot.ru](mailto:anna@fiot.ru)

**Editorial office contacts:**

**Phone:** +7 (499) 130 23 28

**Email:** [vestnikanestrian@gmail.com](mailto:vestnikanestrian@gmail.com)

**Printed by** ООО Tipographia Paradiz

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

**Distribution through rospachat subscription:** 20804

The price is free of control

**Signed to print:** October 28, 2020

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [vestnikanestrian@gmail.com](mailto: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

### АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

*Паромов К. В., Волков Д. А., Низовцев Н. В., Киров М. Ю.*

Функция миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце в условиях комбинированной эпидуральной и ингаляционной анестезии ..... 6

*Неймарк М. И., Шмелёв В. В., Титова Э. А., Хаустова С. А., Шадымов Б. А.*

Сравнительная оценка методов анестезии, используемых при реконструктивных операциях на сонных артериях ..... 15

*Субботин В. В., Душин И. Н., Камнев С. А., Антипов А. Ю.*

Некоторые аспекты формирования Z-счета для оценки когнитивных расстройств. .... 25

*Удальцов М. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А.*

Острые отравления метадонум у детей: диагностика и лечение. .... 31

*Баранич А. И., Сычев А. А., Захарова Н. Е., Савин И. А., Ошоров А. В., Полупан А. А., Латышев Я. А., Потапов А. А.*

Трансфузия свежезамороженной плазмы у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы ..... 40

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

*Кузьков В. В., Лапин К. С., Фот Е. В., Киров М. Ю.*

Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной – что нового? ..... 47

*Руднов В. А., Лекманов А. У., Багин В. А., Астафьева М. Н.*

Когда начинать антибиотикотерапию у пациентов с сепсисом? ..... 62

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Рюмин В. Е., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Шакирова К. П.*

Использование неинвазивной респираторной поддержки в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных ..... 71

*Леонтьев М. А., Водова А. В., Кравчук С.*

Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе ..... 80

### ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГО-РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*Еременко А. А., Ростунова Н. В., Будагян С. А., Курносов А. В.*

Персональная телемедицинская система «Оберег» для дистанционного мониторинга пациентов ..... 87

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Курбасов А. А., Шмигельский А. В., Ахмедов А. Д., Лушкин В. А., Усачёв Д. Ю.*

Анестезиологические аспекты удаления гормонально-активных каротидных хемодектом: клиническое наблюдение и обзор литературы ..... 95

## TABLE OF CONTENTS

### ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

- Paromov K. V., Volkov D. A., Nizovtsev N. V., Kirov M. Yu.*  
Myocardial function after off-pump coronary artery bypass grafting with combined epidural and inhalation anesthesia . . . . . **6**
- Neymark M. I., Shmelyov V. V., Titova Z. A., Khaustova S. A., Shadymov B. A.*  
Comparative evaluation of anesthesia methods for reconstructive carotid surgery . . . . . **15**
- Subbotin V. V., Dushin I. N., Kamnev S. A., Antipov A. Yu.*  
Certain aspects of using Z-score to assess cognitive disorders . . . . . **25**
- Udaltsov M. A., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Kaziakhmedov V. A.*  
Acute methadone poisoning in children: diagnosis and treatment . . . . . **31**
- Baranich A. I., Sychev A. A., Zakharova N. E., Savin I. A., Oshorov A. V., Polupan A. A., Latyshev Ya. A., Potapov A. A.*  
Fresh frozen plasma transfusion in the acute period of isolated traumatic brain injury . . **40**

### TO ASIST PRACTICING DOCTORS

- Kuzkov V. V., Lapin K. S., Fot E. V., Kirov M. Yu.*  
Ventilator-associated lung injury in the intensive care unit and operating room – what's new? . . . . . **47**
- Rudnov V. A., Lekmanov A. U., Bagin V. A., Astafieva M. N.*  
When to start antibiotic therapy in patients with sepsis in the ICU? . . . . . **62**

### LITERATURE REVIEWS

- Ryumin V. E., Kinzhalova S. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I., Shakirova K. P.*  
Advanced approaches in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome using non-invasive respiratory support . . . . . **71**
- Leontiev M. A., Vodova A. B., Kravchuk S. V.*  
The value of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis . . . . . **80**

### THE ISSUES OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE ORGANIZATION

- Eremenko A. A., Rostunova N. V., Budagyan S. A., Kurnosov A. V.*  
The personalized telemedical system of Obereg for remote patient's monitoring . . . . . **87**

### PRACTICAL CASE

- Kurbasov A. A., Shmigelskiy A. V., Akhmedov A. D., Lukshin V. A., Usachev D. Yu.*  
Anesthetic aspects of the resection of hormone-active carotid chemodectomas: a clinical case and literature review . . . . . **95**



# Функция миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце в условиях комбинированной эпидуральной и ингаляционной анестезии

К. В. ПАРОМОВ<sup>1</sup>, Д. А. ВОЛКОВ<sup>1,2</sup>, Н. В. НИЗОВЦЕВ<sup>1</sup>, М. Ю. КИРОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич», г. Архангельск, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

**РЕЗЮМЕ** Использование эпидуральной анестезии и анальгезии в кардиохирургии остается дискуссионным.

**Цель исследования:** оценить функцию левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце в условиях комбинированной ингаляционной и эпидуральной анестезии с помощью эхокардиографии.

**Материалы и методы:** 68 пациентов рандомизированы в две группы по методике анестезии: сбалансированной анестезии севофлураном и фентанилом (СА,  $n = 34$ ) и комбинированной анестезии с эпидуральной блокадой 0,5%-ным раствором ропивакаина (группа КА,  $n = 34$ ) и последующей инфузией 0,2%-ного раствора ропивакаина после АКШ. Функцию сердца оценивали на основании эхокардиографии.

**Результаты.** При межгрупповой разнице по частоте сердечных сокращений в начале и в конце операции динамика систолической функции ЛЖ, ПЖ, диастолической функции ЛЖ не отличалась между группами. Отличия в стрейне левого предсердия проявились только при выписке из стационара: 18,0 (14,5–21,5) % в группе КА и 24,0 (18,0–26,0) % в группе СА ( $p = 0,028$ ).

**Выводы.** Использование эпидуральной анестезии и анальгезии не сопровождается клинически значимым изменением инотропной и лютитропной функции ЛЖ и систолической функции ПЖ после АКШ на работающем сердце.

**Ключевые слова:** высокая грудная эпидуральная блокада, кардиохирургия, эхокардиография

**Для цитирования:** Паромов К. В., Волков Д. А., Низовцев Н. В., Киров М. Ю. Функция миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце в условиях комбинированной эпидуральной и ингаляционной анестезии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 6-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14

## Myocardial function after off-pump coronary artery bypass grafting with combined epidural and inhalation anesthesia

K. V. PAROMOV<sup>1</sup>, D. A. VOLKOV<sup>1,2</sup>, N. V. NIZOVITSEV<sup>1</sup>, M. YU. KIROV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>E. E. Volosevich First Municipal Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

**ABSTRACT** There are certain debates regarding epidural anesthesia (EA) and analgesia in cardiac surgery.

**The objective:** to evaluate functions of left ventricle (LV) and right ventricle (RV) function with echocardiography after off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) using combined inhalation and epidural anesthesia.

**Subjects and methods:** 68 patients were randomized into 2 groups, differed by anesthesia techniques. In Group 1 (GA,  $n = 34$ ), we used general anesthesia with sevoflurane and fentanyl, while in Group 2 (CA,  $n = 34$ ) – its combination with epidural anesthesia by 0.5% ropivacaine followed by infusion of 0.2% ropivacaine after OPCAB. Parameters of cardiac performance and ventricular function were assessed by echocardiography.

**Results.** There were no differences in systolic function of LV, RV, diastolic function of LV between the groups. The difference in the left atrial strain was revealed before hospital discharge and made 18.0 (14.5–21.5) % in CA Group and 24.0 (18.0–26.0)% in GA Group ( $p = 0.028$ ).

**Conclusions.** The use of epidural anesthesia and analgesia is not associated with clinically significant changes in inotropic and lusitropic functions of LV as well as RV systolic function after OPCAB.

**Key words:** high-thoracic epidural block, cardiac surgery, echocardiography

**For citations:** Paromov K.V., Volkov D.A., Nizovtsev N.V., Kirov M.Yu. Myocardial function after off-pump coronary artery bypass grafting with combined epidural and inhalation anesthesia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 6-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-6-14

Для корреспонденции:  
Киров Михаил Юрьевич  
E-mail: [mikhail\\_kirov@hotmail.com](mailto:mikhail_kirov@hotmail.com)

Correspondence:  
Mikhail Yu. Kirov  
Email: [mikhail\\_kirov@hotmail.com](mailto:mikhail_kirov@hotmail.com)

При целом ряде хирургических вмешательств использование эпидуральной анестезии (ЭА) уменьшает общую летальность и количество периоперационных осложнений [17, 31]. Многие авторы указывают на уменьшение эпизодов ишемии и аритмий при использовании нейроаксиальных блокад, однако механизмы кардиопротекции на фоне ЭА до конца неясны [20].

В кардиохирургии использование эпидуральной блокады, как правило, в комбинации с общей анестезией также остается предметом дискуссий [14, 23]. Одним из факторов, ограничивающих применение ЭА, является потенциальный риск эпидуральной гематомы [11]. В нескольких сообщениях указывается на повышение потребности в вазопрессорной поддержке на фоне ЭА, что связывают

с кардиодепрессией и вазоплегическим эффектом ЭА, при этом эффекты эпидурального назначения местного анестетика на функции правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ) сердца значимо варьируют [1, 2, 12, 16].

Вместе с тем коронаролитический эффект ЭА при нестабильной стенокардии подтверждает актуальность использования эпидуральной блокады при операциях по реваскуляризации миокарда [8]. Кроме того, после кардиохирургических вмешательств ЭА снижает показатели постнагрузки и может уменьшить симптомы сердечной недостаточности и миокардиального стресса [15]. Еще одним эффектом эпидуральной блокады является прямое ингибирующее действие на цитокиновый каскад в ответ на хирургический стресс, ограничивающий кардиодепрессивное действие провоспалительных медиаторов [24].

Выводы исследований о влиянии эпидуральной блокады на функцию сердца, как правило, основываются на общепринятых показателях гемодинамики (артериальное или венозное давление, сердечный выброс и другие параметры). Применение инновационных методов оценки производительности желудочков сердца, в том числе основанных на эхокардиографических показателях, может дать дополнительные возможности анализа систолической и диастолической функции, а также выраженности миокардиального стресса [4, 9].

Цель работы: оценить с помощью эхокардиографии функцию ЛЖ и ПЖ после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце в условиях комбинированной ингаляционной и ЭА.

## Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 09/12-18 от 18.12.2018 г.).

В проспективном порядке обследовано 70 пациентов, которым выполнена плановая операция изолированного коронарного шунтирования на работающем сердце в период с февраля 2019 г. по март 2020 г.

Критериями включения считали возраст от 18 до 70 лет, плановое кардиохирургическое вмешательство по поводу ишемической болезни сердца – изолированное коронарное шунтирование без искусственного кровообращения (ИК), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ перед операцией более 40%. Критериями невключения являлись: перенесенный острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 30 сут до операции, наличие значимой сопутствующей патологии, которая может повлиять на послеоперационный период (тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких, хроническая болезнь почек IV–V ст., тяжелое течение сахарного диабета или другие эндокринопатии, ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>).

Кроме того, в ходе исследования из него исключали пациентов, у которых значимо менялась интраоперационная тактика (конверсия на ИК или изменение объема операции) или возникали ранние осложнения реваскуляризации – тромбоз шунтов и развитие острого периоперационного инфаркта миокарда.

После получения информированного согласия пациенты были рандомизированы в две группы, отличавшиеся по используемой методике анестезии. В первой группе (СА,  $n = 35$ ) проводили сбалансированную анестезию с использованием севофлурана 1–2 об. %, анальгетический компонент обеспечивали фентанилом (0,002–0,004 мкг/кг в 1 ч), миорелаксацию – пипекурония бромидом 0,1 мг/кг. Во второй группе комбинированной анестезии (КА,  $n = 35$ ), наряду с назначением севофлурана, фентанила и пипекурония, до индукции анестезии в асептических условиях катетеризировали эпидуральное пространство на уровне Th<sub>2-3</sub> или Th<sub>3-4</sub>. Формирование ЭА осуществляли 0,5%-ным раствором ропивакаина в дозе 50–75 мг. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в обеих группах проводили в режиме, контролируемом по объему, с дыхательным объемом 7 мл/кг предсказанной массы тела и фракцией вдыхаемого кислорода 40–50% для поддержания SpO<sub>2</sub> > 94%. Частоту дыхания устанавливали на уровне, достаточном для поддержания нормокапнии (PaCO<sub>2</sub> 35–45 мм рт. ст.). В раннем послеоперационном периоде в отделении кардиохирургической реанимации осуществляли мониторинг витальных функций и при восстановлении спонтанного дыхания выполняли экстубацию трахеи. Перевод в кардиохирургическое отделение осуществляли при отсутствии противопоказаний (нарушение сознания, признаки дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, требующие кислородотерапии или кардиотонической поддержки, темп диуреза менее 0,5 мл/кг в 1 ч, экссудация по дренажам более 100 мл/ч или данные за гемопневмоторакс при рентгеноскопии легких).

Купирование послеоперационного болевого синдрома проводили на мультимодальной основе. В группе КА в течение суток осуществляли продленную инфузию ропивакаина 0,2% в эпидуральное пространство со скоростью 4–8 мл/ч, дополнительно назначали парацетамол 3–4 г/сут и наркотические анальгетики (трамадол, морфин) при болевом синдроме, оцениваемом более 5 баллов по визуально-аналоговой шкале. Во второй группе послеоперационную анальгезию осуществляли парентеральным введением парацетамола и опиоидных анальгетиков.

В течение 1-х сут послеоперационного периода инфузионная программа осуществлялась на усмотрение лечащего врача.

Мониторинг гемодинамики выполняли с помощью термодилуции (Nihon Kohden, Япония) после установки в легочную артерию катетера Свана – Ганца (VBraun, Германия). Для оценки динамики

эхокардиографических параметров с учетом особенности доступа в начале и в конце операции проводили чреспищеводное исследование.

Для изучения степени миокардиального стресса и интраоперационного повреждения миокарда оценивали динамику тропонина Т (образцы венозной крови в день операции и на следующие сутки после операции).

Накануне операции, а также перед переводом пациента в кардиохирургическое отделение и перед выпиской из стационара оценивали производительность миокарда с помощью эхокардиографии на аппарате Philips CX-50 (США) с определением ФВ, конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического объемов (КДО, пакет аСМО, Philips), интеграла линейной скорости кровотока в выходном тракте ЛЖ (VTI<sub>вЛЖ</sub>) и общего продольного стрейна ЛЖ (GLS) и левого предсердия (пакет Qlab 10.0). Кроме этого, оценивали систолическую функцию ЛЖ ( $s'$ , TAPSE, VTI<sub>вПЖ</sub>) и компоненты диастолической функции ЛЖ ( $e'_{ср}$ , индекс производительности миокарда –  $te_i$ , Vp) с оценкой давления в левом предсердии на основании соотношений максимальной диастолической скорости трансмитрального кровотока к усредненной диастолической скорости экскурсии миокарда ЛЖ ( $E/e'$ ) и к скорости проникновения фронта трансмитрального потока ( $E/Vp$ ).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS V.21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Межгрупповое сравнение проводили на основании теста Манна – Уитни или t-теста Стьюдента после оценки нормальности распределения, а также теста хи-квадрат. Внутригрупповое сравнение осуществляли с помощью теста контрастов. Данные представлены в виде медианы (25–75-й перцентили) или среднее значение  $\pm$  стандартное квадратичное отклонение. Значимыми считались различия с  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Общая характеристика исследуемых групп

**Table 1.** General description of the studied groups

Параметр	Значение		$p$
	группа КА ( $n = 34$ )	группа СА ( $n = 34$ )	
Возраст, лет	61,0 (56,7–66,0)	60,0 (55,0–66,0)	0,704
Пол, м/ж	73,6% / 26,4%	79,4% / 20,6%	0,567
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 (24,0–30,0)	28,0 (25,1–31,3)	0,193
ФК ХСН, NYHA	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0 – 2,0)	0,792
Сахарный диабет, %	17,6	23,6	0,549
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,3 $\pm$ 4,4	89,3 $\pm$ 5,0	0,300
Euroscore II, %	0,97 (0,78–1,28)	1,04 (0,73–1,74)	0,295
Длительность операции, мин	170,0 (145,0–190,0)	170,0 (140,0–191,3)	0,872

*Примечание:* ИМТ – индекс массы тела, ФК ХСН, NYHA – функциональный класс хронической сердечной недостаточности на основании шкалы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Euroscore II – вероятность летального исхода в течение 28 сут после операции на основании шкалы Euroscore II

## Результаты

По одному пациенту из каждой группы исключено из дальнейшего анализа в связи с развитием периоперационного инфаркта миокарда, потребовавшего рещунтирования в 1-е сут послеоперационного периода (группа СА), и интраоперационной конверсии на ИК ввиду гемодинамической нестабильности при дислокации сердца (группа КА).

Не отмечено летальных исходов и неврологических осложнений эпидуральной катетеризации, в частности неврологического дефицита и эпидуральной гематомы, а также несостоятельности ЭА.

По исходным демографическим характеристикам исследованных больных, выраженности сердечной недостаточности, коморбидному фону и риску операции группы статистически значимо не отличались (табл. 1). Не было статистически значимых различий и по показателям инфузионной терапии и гидробаланса, вазопрессорной поддержки, длительности операции и ИВЛ.

Динамика конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ и ФВ отражена в табл. 2. В ходе исследования не отмечено изменений КСО. Показатель КДО в течение первых послеоперационных суток уменьшался на 15,8% в группе КА и на 27,2% в группе СА, оставаясь сниженным в этой группе относительно исходного значения и при выписке из стационара, межгрупповых отличий при этом не выявлено. ФВ снижалась в обеих группах на 10–20% от исходных значений ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимой разницы по уровню маркеров миокардиального повреждения не выявлено: в группе КА уровень тропонина Т повышался в 16,3 (10,5–25,9) раза, в группе СА – в 22,8 (11,3–27,0) раза ( $p = 0,231$ ).

Статистически значимых межгрупповых отличий показателей систолической функции ЛЖ также не обнаружено (табл. 3). Интеграл линейной скоро-

**Таблица 2. Объемы и фракция выброса левого желудочка в периоперационном периоде**

*Table 2. The volume and ejection fraction of the left ventricle in the perioperative period*

Параметр, этап		Значение		p
		группа КА	группа СА	
КСО, мл	Исходно	51,9 (38,0–73,0)	52,0 (42,1–63,0)	0,521
	Перед переводом из ОИТ	47,7 (40,0–72,0)	45,7 (33,0–63,1)	0,342
	При выписке	59,0 (48,0–69,5)	56,0 (43,0–70,5)	0,848
КДО, мл	Исходно	99,0 (85,0–137,0)	106,6 (88,9–128,6)	0,726
	Перед переводом из ОИТ	85,5 (68,8–110,3) <sup>+</sup>	83,8 (60,0–112,6) <sup>+</sup>	0,524
	При выписке	104,0 (92,0–122,0)	98,0 (83,0–113,7) <sup>+</sup>	0,701
ФВ, %	Исходно	47,4 (42,9–53,0)	49,8 (44,9–54,0)	0,391
	Перед переводом из ОИТ	41,0 (34,0–45,4) <sup>+</sup>	41,0 (37,9–49,0) <sup>+</sup>	0,324
	При выписке	43,1 (39,8–46,5) <sup>+</sup>	44,4 (36,5–50,6) <sup>+</sup>	0,605

*Примечание:* КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, ФВ – фракция выброса, ОИТ – отделение интенсивной терапии; <sup>+</sup> –  $p < 0,05$  при внутригрупповом сравнении с исходным показателем

**Таблица 3. Эхокардиографические показатели производительности левого желудочка**

*Table 3. Echocardiographic rates of left ventricular performance*

Параметр	Значение		p
	группа КА	группа СА	
VTвлж исходно, см	19,2 (16,4–20,3)	18,9 (16,6–21,6)	0,556
VTвлж в начале операции, см	13,4 (11,3–15,9) <sup>+</sup>	14,4 (12,9–16,1) <sup>+</sup>	0,239
VTвлж в конце операции, см	13,0 (10,8–15,0) <sup>+</sup>	12,8 (11,3–17,2) <sup>+</sup>	0,160
VTвлж к переводу из ОИТ, см	15,0 (13,1–16,6) <sup>+</sup>	16,0 (14,1–17,9) <sup>+</sup>	0,104
ЧСС, мин <sup>-1</sup> , в начале операции	47,0 (44,0–52,0)	49,5 (46,8–58,3)	0,028
ЧСС, мин <sup>-1</sup> , в конце операции	61,5 (53,5–68,3) <sup>+</sup>	67,5 (57,3–78,0) <sup>+</sup>	0,008
ЧСС, мин <sup>-1</sup> , при переводе из ОИТ	79,0 (71,5–82,3) <sup>+</sup>	79,5 (75,0–85,3) <sup>+</sup>	0,591
s', до операции, см/с	6,9 (5,9–8,8)	6,6 (5,6–7,7)	0,515
s', после операции, см/с	5,9 (5,2–6,7) <sup>+</sup>	6,2 (5,1–7,0)	0,531

*Примечание:* VTвлж – интеграл линейной скорости кровотока в выходном тракте левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений, s' – систолическая скорость экскурсии левого желудочка; <sup>+</sup> –  $p < 0,05$  при внутригрупповом сравнении с исходным показателем

сти кровотока в выходном тракте ЛЖ как показатель ударного объема и производительности ЛЖ несколько уменьшался в сравнении с исходным значением уже с этапа начала операции. Частота сердечных сокращений повышалась в конце операции и при переводе из отделения интенсивной терапии (ОИТ) в обеих группах, при этом в начале операции и в конце операции она оказалась статистически значимо ниже в группе КА.

На различных этапах периоперационного периода не отмечено значимых межгрупповых различий в эхокардиографических показателях, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ (табл. 4).

В обеих группах в сравнении со значением до операции выявлено снижение показателей, характеризующих систолическую функцию и производительность ПЖ, при этом показатель s' при переводе из ОИТ оказался ниже в группе КА (табл. 5).

Межгрупповых различий по глобальной продольной деформации ЛЖ в периоперационном периоде

не обнаружено (табл. 6). В обеих группах отмечено снижение GLS на 20% в течение 1-х сут послеоперационного периода. Общий продольный стрейн левого предсердия также статистически значимо снижался к моменту перевода из ОИТ. К моменту выписки из стационара внутригрупповые различия нивелировались, но в группе КА этот показатель оказался ниже, чем в группе СА. При корреляционном анализе GLS и ФВ отмечена взаимосвязь этих показателей до операции ( $\rho = -0,721, p < 0,001$ ), при переводе из реанимационного отделения ( $\rho = -0,830, p < 0,001$ ) и при выписке из стационара ( $\rho = -0,650, p < 0,001$ ).

### Обсуждение

Гемодинамические эффекты комбинированной ЭА и ингаляционной анестезии в кардиохирургии обусловлены главным образом ее действием на периферическую микроциркуляцию, но непосред-

**Таблица 4. Показатели диастолической функции левого желудочка****Table 4. Rates of left ventricular diastolic function**

Параметр	Значение		p
	группа КА	группа СА	
E/Vp исходно	1,5 (1,3–2,1)	1,7 (1,3–2,3)	0,296
E/Vp в начале операции	1,8 (1,4–1,9)	1,6 (1,3–1,9)	0,344
E/Vp в конце операции	2,0 ± 0,1 <sup>+</sup>	1,8 ± 0,1	0,288
E/Vp к переводу из ОИТ	1,5 (1,2–1,9)	1,6 (1,2–2,1)	0,333
E/e' исходно	8,6 (6,5–9,6)	7,9 (6,8–9,9)	0,858
E/e' перевод	9,4 (7,2–12,9) <sup>+</sup>	9,9 (7,4–10,7) <sup>+</sup>	0,215

*Примечание:* E/Vp – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к скорости проникновения, E/e' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к максимальной усредненной скорости диастолического смещения в тканевом доплере; <sup>+</sup> – p < 0,05 при внутригрупповом сравнении с исходным показателем

**Таблица 5. Показатели, характеризующие функцию правого желудочка****Table 5. Rates of right ventricular functions**

Параметр	Значение		p
	группа КА	группа СА	
TAPSE до операции, мм	24,5 (20,0–26,0)	24,0 (21,0–27,0)	0,811
TAPSE при переводе, мм	13,0 (12,0–15,0) <sup>+</sup>	13,5 (11,3–14,3) <sup>+</sup>	0,632
s' исходно, см/с	13,4 (11,4–15,3)	13,6 (11,9–15,4)	0,823
s' при переводе, см/с	7,7 (6,9–8,4) <sup>+</sup>	8,0 (7,3–9,5) <sup>+</sup> *	0,047
VTптпж исходно, см	16,4 (14,1–18,2)	15,6 (13,6–17,0)	0,258
VTптпж в начале операции, см	11,6 (10,2–13,9) <sup>+</sup>	12,4 (10,7–15,1) <sup>+</sup>	0,207
VTптпж в конце операции, см	11,3 (9,8–13,7) <sup>+</sup>	12,0 (9,8–14,9) <sup>+</sup>	0,505
VTптпж при переводе из ОИТ, см	12,1 (10,6–14,0) <sup>+</sup>	11,8 (8,9–14,2) <sup>+</sup>	0,881

*Примечание:* TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, s' – скорость систолической экскурсии ЛЖ в тканевом доплере, VTптпж – интеграл линейной скорости кровотока в выходном тракте правого желудочка; <sup>+</sup> – p < 0,05 при внутригрупповом сравнении с исходным показателем, \* – p < 0,05 при сравнении с группой КА

**Таблица 6. Эхокардиографические параметры систолической функции левого желудочка и резервуарной функции левого предсердия****Table 6. Echocardiographic rates of left ventricle systolic function and left atrial storage function**

Параметр	Значение		p
	группа КА	группа СА	
GLS исходно, %	-14,5 (-16,4...-12,6)	-14,5 (-16,2...-12,7)	0,572
GLS при переводе из ОИТ, %	-11,7 (-13,8...-8,7) <sup>+</sup>	-11,9 (-14,2...-9,8) <sup>+</sup>	0,432
GLS при выписке из стационара, %	-12,0 (-13,2...-10,9) <sup>+</sup>	-12,1 (-14,4...-10,6) <sup>+</sup>	0,495
Стрейн ЛП исходно	20,5 (19,0–30,0)	23,9 (20,0–27,5)	0,617
Стрейн ЛП при переводе из ОИТ	15,8 (13,0–21,3) <sup>+</sup>	17,0 (10,9–21,0) <sup>+</sup>	0,771
Стрейн ЛП при выписке из стационара	18,0 (14,5–21,5)	24,0 (18,0–26,0) <sup>*</sup>	0,028

*Примечание:* GLS – глобальный продольный стрейн ЛЖ, ЛП – левое предсердие; <sup>+</sup> – p < 0,05 при внутригрупповом сравнении с исходным показателем, \* – p < 0,05 при сравнении с группой КА

ственное влияние на сердце изучено недостаточно. В этих целях может быть с успехом использовано комплексное эхокардиографическое исследование производительности ЛЖ и ПЖ.

Для оценки производительности ЛЖ, степени сердечной недостаточности и определения прогноза традиционно используется такой показатель, как

ФВ, однако для пациента реанимационного профиля на фоне быстро изменяющихся показателей преднагрузки, постнагрузки и миокардиального стресса ее диагностическая ценность становится ограниченной [18]. Так, при стабильной ишемической болезни сердца в условиях хронической гипоперфузии миокард находится в состоянии станин-

га и гипертонии, а относительно здоровые участки миокарда берут на себя сократительную функцию, что поддерживает ФВ и ударный объем на достаточном для организма уровне [29]. После успешной реваскуляризации функция миокарда постепенно улучшается, однако может возникнуть опасность реперфузионного повреждения с клиническим ухудшением в раннем послеоперационном периоде.

В настоящем исследовании, вне зависимости от выбранной анестезиологической техники, в 1-е сут отмечены уменьшение объемов полости ЛЖ и некоторое сокращение ФВ, что при одинаковой преднагрузке может быть объяснено интраоперационным миокардиальным стрессом и транзиторным повреждением как ишемического, так и реперфузионного характера. После стабилизации стрессового ответа, волемического статуса и постнагрузки [28] происходят возвращение ФВ к исходным значениям и благоприятное ремоделирование ЛЖ [7].

При ишемической болезни сердца и повышенной постнагрузке возникают концентрическое ремоделирование и гипертрофия ЛЖ с уменьшением его полости для оптимизации миокардиального стресса и ударной работы, снижением которой и оправдан энергосберегающий эффект брадикардии, как, например, при использовании бета-блокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью [27]. Зачастую уменьшение полости ЛЖ значительно ограничивает ударный объем ЛЖ и отрицательно влияет на его диастолическую функцию, поэтому рядом авторов предложено разграничивать гемодинамический статус пациента на основании генерируемого ударного объема и считать его нормальным при значении индекса ударного объема  $\geq 35$  мл/м<sup>2</sup> и низкотоковым при индексе ударного объема менее 35 мл/м<sup>2</sup> [3]. В настоящем исследовании исходное число пациентов с индексом ударного объема менее 35 мл/м<sup>2</sup> статистически значимо не различалось и составляло 67% в группе КА и 56% в группе СА, что дополнительно подтверждает возможность их дальнейшего сравнения по эхокардиографическим параметрам.

Пропорциональное уменьшение VT<sub>лж</sub> в начале операции может быть связано с гемодинамическими эффектами ИВЛ, в частности с уменьшением преднагрузки при создании положительного внутриплеврального давления [13]. Динамика частоты сердечных сокращений обусловлена симпатолитическим эффектом ЭА [17], который нивелируется к моменту перевода пациента из ОИТ.

Клиника сердечной недостаточности у половины пациентов возникает при сохраненной сократительной функции ЛЖ, поэтому для комплексной характеристики гемодинамики у этих больных не менее важна оценка его диастолической функции. С помощью эхокардиографии можно оценить давление в левом предсердии, отражающее истинную преднагрузку левых отделов сердца [21]; это обеспечивает достойную альтернативу мониторингу давления заклинивания легочной артерии [6]. Ранее рядом

авторов предложено оценивать давление в левом предсердии на основании эхокардиографических параметров – соотношений E/e' и E/Vp [25]. Отсутствие межгрупповых отличий по этим показателям в нашей работе позволяет предположить, что ЭА и анальгезия не оказывают прямого лизитропного действия на миокард ЛЖ.

Для оценки функции ПЖ в клинической практике из эхокардиографических параметров применимы показатели s' и TAPSE [5], при этом ряд авторов указывают на негативное влияние ЭА на функцию ПЖ у кардиохирургических пациентов [32]. Вместе с тем одно лишь снижение s' при переводе из ОИТ в группу с использованием ЭА и анальгезии в нашем исследовании, при отсутствии разницы по TAPSE, артериальной оксигенации и легочному сосудистому сопротивлению, не позволяет однозначно сделать вывод о снижении систолической функции ПЖ в группе КА. Требуется интерпретации и длительность систолической дисфункции ПЖ после коронарного шунтирования. Несмотря на стабильный газообмен на фоне спонтанного дыхания, показатели систолической функции ПЖ (s' и TAPSE) и производительности ПЖ (VT<sub>лж</sub>) к моменту перевода из ОИТ не достигли исходного уровня в обеих группах. Вероятно, это объясняется остаточным эффектом увеличения легочной перфузии и повышением объемной нагрузки на ПЖ в периоперационном периоде [16].

Традиционные эхокардиографические параметры, в частности ФВ и ударный объем, в последнее время подвергаются критике ввиду ограниченной точности. Наиболее чувствительным методом оценки систолической функции является анализ деформации стенки желудочка с определением глобального продольного стрейна [19]. В настоящем исследовании изменения систолической функции ЛЖ при использовании ЭА и анальгезии в периоперационном периоде не выявлено. Временное снижение систолической функции ЛЖ в течение 1-х сут послеоперационного периода в обеих группах объясняется периоперационным стрессом и реперфузионным повреждением миокарда. При этом отсутствие межгрупповых различий по тропонину как маркеру миокардиального повреждения подтверждает отсутствие неблагоприятного эффекта ЭА на миокардиальный стресс в послеоперационном периоде коронарного шунтирования на работающем сердце.

В настоящее время исследования общего стрейна левого предсердия носят экспериментальный характер, однако актуальность этого параметра возрастает, поскольку он позволяет предсказывать клинические исходы в неврологии и аритмологии [22, 26], а также прогнозировать хирургические исходы и рецидивы митральной регургитации в кардиохирургии [30]. Ухудшение исхода связывают со снижением сократительной функции левого предсердия и уменьшением его резервуарной функции на фоне развития избыточного фиброза в стенке

предсердия, маркером которого и является стрейн левого предсердия. В данном исследовании интересной находкой оказалась межгрупповая разница по показателю общего стрейна левого предсердия при выписке пациента из стационара. Причины снижения резервуарной функции левого предсердия на фоне ЭА требуют дальнейшего анализа. Отсутствие изменений систолической функции ЛЖ и стабильное течение послеоперационного периода не позволяют связать эти находки с прогрессированием сердечной недостаточности. Кроме того, отсутствие межгрупповой разницы в функции предсердия в течение 1-х сут послеоперационного периода не дает оснований заявлять о негативном влиянии ЭА на функцию левого предсердия в целом. Тем не менее вероятность ее замедленного восстановления при эпидуральном введении местного анестетика вполне реальна, что требует дальнейших исследований.

Рядом авторов высказывается опасение, что использование нейроаксиальных блокад в кардиохирургии сопровождается повышенным риском посткатетеризационных осложнений. Тем не менее, согласно данным Т. М. Hemmerling et al. [10], риск эпидуральной гематомы в кардиохирургии значимо не повышается и составляет в среднем 1 на 5 493 катетеризации, что позволяет включать ЭА в протокол мультимодальной анальгезии после кардиохирургических вмешательств, особенно при

операциях на работающем сердце, в тех ситуациях, когда возможно уменьшение интраоперационной гепаринизации.

К ограничениям нашего исследования относятся то обстоятельство, что оценка диастолической функции ЛЖ носит интегральный характер, по отдельным параметрам и соотношениям скоростей нельзя делать вывод о ее нарушении. В ряде случаев эхокардиографическую визуализацию в раннем послеоперационном периоде затрудняет наличие повязок, дренажей и ограничения в позиционировании пациента, преимущественно это касается объемов ЛЖ и параметров деформации ЛЖ и левого предсердия.

### Заключение

В послеоперационном периоде коронарного шунтирования на работающем сердце отмечаются транзитное снижение систолической функции ЛЖ и стойкое снижение систолической функции ПЖ. Использование ЭА при коронарном шунтировании на работающем сердце не приводит к значимому влиянию на инотропную и люзитропную функцию ЛЖ, а также на инотропную функцию ПЖ. Отрицательный хронотропный эффект носит временный характер и не вызывает снижения производительности ЛЖ. Степень влияния ЭА на функцию левого предсердия требует дальнейшего изучения.

**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. Колеватова Л. А., Корниенко А. Н., Кецкало М. В. Влияние высокой эпидуральной блокады на функцию миокарда левого желудочка после аортокоронарного шунтирования // *Общая реаниматология*. – 2006. – Т. 2 (1). – С. 54–58. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-1-54-58.
2. Корниенко Е. А., Корниенко А. Н. Динамика сократительной способности миокарда у больных с нестабильной стенокардией на фоне симпатической блокады // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2016. – Т. 2. – С. 173–178. DOI: 10.12737/19739.
3. Abbas A. E., Abdulla R. K., Aggrawal A. et al. A novel echocardiographic hemodynamic classification of heart failure based on stroke volume index and left atrial pressure // *Echocardiography*. – 2017. – Vol. 34, № 10. – P. 1417–1425. DOI:10.1111/echo13642.
4. Arnold J. R., McCann G. P. Cardiovascular magnetic resonance: application and practical considerations for the general cardiologist // *Heart*. – 2020. – Vol. 106, № 3. – P. 174–181. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314856.
5. Bartelemy R., Roy X., Javanainen T. et al. Comparison of echocardiographic indices of right ventricular systolic function and ejection fraction obtained with continuous thermodilution in critically ill patients // *Crit. Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 312. DOI: 10.1186/s13054-019-2582-7.
6. D'alto M., Dimopoulos K., Coghlan J. G. et al. Right heart catheterisation for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues // *Heart Fail. Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 467–477. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.03.011.
7. French B., Kramer C. M. Mechanisms of post-infarct left ventricular remodeling // *Drug. Discov. Today Dis. Mech.* – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 185–196. DOI: 10.1016/j.ddmec.2007.12.006.
8. Godon A., Richter A., Cederholm I. et al. Effects of thoracic epidural analgesia on exercise-induced myocardial ischemia in refractory angina pectoris // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2019. – Vol. 63, № 4. – P. 515–522. DOI: 10.1111/aas.13291.

### REFERENCES

1. Kolevatova L.A., Kornienko A.N., Ketskalov M.V. Impact of high epidural block on left ventricular myocardial function after aortocoronary bypass surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2006, vol. 2 (1), pp. 54-58. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2006-1-54-58.
2. Kornienko E.A., Kornienko A.N. Dynamics of myocardial contractility in the patients with unstable angina after sympathetic blockade. *Vestn. Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*, 2016, vol. 2, pp. 173-178. (In Russ.) doi: 10.12737/19739.
3. Abbas A.E., Abdulla R.K., Aggrawal A. et al. A novel echocardiographic hemodynamic classification of heart failure based on stroke volume index and left atrial pressure. *Echocardiography*, 2017, vol. 34, no. 10, pp. 1417-1425. doi:10.1111/echo13642.
4. Arnold J.R., McCann G.P. Cardiovascular magnetic resonance: application and practical considerations for the general cardiologist. *Heart*, 2020, vol. 106, no. 3, pp. 174-181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314856.
5. Bartelemy R., Roy X., Javanainen T. et al. Comparison of echocardiographic indices of right ventricular systolic function and ejection fraction obtained with continuous thermodilution in critically ill patients. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 312, doi: 10.1186/s13054-019-2582-7.
6. D'alto M., Dimopoulos K., Coghlan J.G. et al. Right heart catheterisation for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. *Heart Fail. Clin.*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 467-477. doi: 10.1016/j.hfc.2018.03.011.
7. French B., Kramer C.M. Mechanisms of post-infarct left ventricular remodeling. *Drug. Discov. Today Dis. Mech.*, 2007, vol. 4, no. 3, pp. 185-196. doi: 10.1016/j.ddmec.2007.12.006.
8. Godon A., Richter A., Cederholm I. et al. Effects of thoracic epidural analgesia on exercise-induced myocardial ischemia in refractory angina pectoris. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 515-522. doi: 10.1111/aas.13291.

9. Gullo A. L., Rodriguez-Carrio J., Gallizzi R. et al. Speckle tracking echocardiography as a new diagnostic tool for an assessment of cardiovascular disease in rheumatic patients // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Pii:S0033-0620(20)30057-8. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.005.
10. Hemmerling T. M., Cyr S., Terrasini N. Epidural catheterization in cardiac surgery: the 2012 risk assessment // *Ann. Card. Anaesth.* – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 169–177. DOI: 10.4103/0971-9784.114237.
11. Jacobsen C. J. High thoracic epidural in cardiac anesthesia: a review // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 38–48. DOI: 10.1177/1089253214548764.
12. Jakobsen C. J., Bhavsar R., Nielsen D. V. et al. High thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. Part 1 – high thoracic epidural anesthesia improves cardiac performance in cardiac surgery patients // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 1039–1047. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.05.007.
13. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricle function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respiratory settings // *Intens. Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 9. – P. 1426–1434.
14. Landoni G., Isella F, Greco M. et al. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, № 1. – P. 25–32. DOI: 10.1093/bja/aev201.
15. Li Q-S., Li F-Q. Effects of thoracic epidural analgesia on plasma cAMP and cGMP levels in patients with heart failure // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol 26, № 8. – P. 217.
16. Li X. Q., Tan W. F., Wang J. et al. The effects of thoracic epidural analgesia on oxygenation and pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation: an meta-analysis // *BMC Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 166. DOI: 10.1186/s12871-015-0142-5.
17. Licker M., Spiliopoulos A., Tschopp J. M. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91, № 4. – P. 525–531. DOI: 10.1093/bja/aeg212.
18. Marwick T.H. Ejection fraction Pros and Cons // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 19. – P. 2360–2379.
19. Marwick T.H., Shah S. J., Thomas J. D. Myocardial strain in the assessment of patients with heart failure: a review // *JAMA Cardiol.* – 2019. – Vol. 1, № 4. – P. 287–294. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0052.
20. Mohamad M. F., Mahammad M. A., Helta D. F. et al. Thoracic epidural analgesia reduced myocardial injury in ischemic patients undergoing major abdominal cancer surgery // *J. Pain Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 887–895. DOI: 10.2147/JPR.S122918.
21. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.
22. Nielsen A. B., Skaarup K. G., Lassen M. C. H. et al. Usefulness of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation: a systemic review and meta-analysis // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2020. DOI: 10.1007/s10554-020-01828-2.
23. Nielsen D. V., Bhavsar R., Greisen J. et al. High thoracic epidural analgesia in cardiac surgery / Part 2 – high thoracic epidural analgesia does not reduce time in or improve quality of recovery in the intensive care unit // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 1048–1054. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.05.008.
24. Ozcan S., Ozer A. B., Yasar M. A. et al. Effects of combined general anesthesia and thoracic epidural analgesia on cytokine response in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 436–442. DOI: 10.4103/1119-3077.183308.
25. Park J. H., Marwick T. H. Use and limitation of E/e' to assess left ventricle filling pressure by echocardiography // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 169–173.
26. Pirinen J., Jarvinen V., Martinez-Majander N. et al. Left atrial dynamics is altered in young adults with cryptogenic ischemic stroke: A case-control study utilizing advanced echocardiography // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. e014578. DOI: 10.1161/JAHA.119.014578.
27. Prijic S., Buchhorn R. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure // *Rev. Recent. Clin. Trials.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 58–60. DOI:10.2174/1574887109666140908125402.
28. Sellke F, Nido P, Scott Swanson S. Sabiston & Spencer surgery of the chest. 9th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier. – 2016. – P. 1032.
29. Vaidya Y., Cavanaugh S. M., Dhamoon A. S. Myocardial Stunning and hibernation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing, 2020. NBK537026.
9. Gullo A.L., Rodriguez-Carrio J., Gallizzi R. et al. Speckle tracking echocardiography as a new diagnostic tool for an assessment of cardiovascular disease in rheumatic patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2020, Pii:S0033-0620(20)30057-8. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.005.
10. Hemmerling T.M., Cyr S., Terrasini N. Epidural catheterization in cardiac surgery: the 2012 risk assessment. *Ann. Card. Anaesth.*, 2013, vol. 16, no. 3, pp. 169-177. doi: 10.4103/0971-9784.114237.
11. Jacobsen C.J. High thoracic epidural in cardiac anesthesia: a review. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 38-48. doi: 10.1177/1089253214548764.
12. Jakobsen C.J., Bhavsar R., Nielsen D.V. et al. High thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. Part 1 – high thoracic epidural anesthesia improves cardiac performance in cardiac surgery patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2012, vol. 26, no. 6, pp. 1039-1047. doi: 10.1053/j.jvca.2012.05.007.
13. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricle function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respiratory settings. *Intens. Care Med.*, 2003, vol. 29, no. 9, pp. 1426-1434.
14. Landoni G., Isella F, Greco M. et al. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 115, no. 1, pp. 25-32. doi: 10.1093/bja/aev201.
15. Li Q-S., Li F-Q. Effects of thoracic epidural analgesia on plasma cAMP and cGMP levels in patients with heart failure. *J. Cardiothorac. Surg.*, 2013, vol. 26, no. 8, pp. 217.
16. Li X.Q., Tan W.F., Wang J. et al. The effects of thoracic epidural analgesia on oxygenation and pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation: an meta-analysis. *BMC Anesthesiol.*, 2015, vol. 15, pp. 166, doi: 10.1186/s12871-015-0142-5.
17. Licker M., Spiliopoulos A., Tschopp J.M. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2003, vol. 91, no. 4, pp. 525-531. doi: 10.1093/bja/aeg212.
18. Marwick T.H. Ejection fraction Pros and Cons. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 72, no. 19, pp. 2360-2379.
19. Marwick T.H., Shah S.J., Thomas J.D. Myocardial strain in the assessment of patients with heart failure: a review. *JAMA Cardiol.*, 2019, vol. 1, no. 4, pp. 287-294. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0052.
20. Mohamad M.F., Mahammad M.A., Helta D.F. et al. Thoracic epidural analgesia reduced myocardial injury in ischemic patients undergoing major abdominal cancer surgery. *J. Pain Res.*, 2017, vol. 10, pp. 887-895. doi: 10.2147/JPR.S122918.
21. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2016, vol. 29, pp. 277-314.
22. Nielsen A.B., Skaarup K.G., Lassen M.C.H. et al. Usefulness of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation: a systemic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2020, DOI: 10.1007/s10554-020-01828-2.
23. Nielsen D.V., Bhavsar R., Greisen J. et al. High thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. Part 2 – high thoracic epidural analgesia does not reduce time in or improve quality of recovery in the intensive care unit. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2012, vol. 26, no. 6, pp. 1048-1054. doi: 10.1053/j.jvca.2012.05.008.
24. Ozcan S., Ozer A.B., Yasar M.A. et al. Effects of combined general anesthesia and thoracic epidural analgesia on cytokine response in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Niger. J. Clin. Pract.*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 436-442. doi: 10.4103/1119-3077.183308.
25. Park J.H., Marwick T.H. Use and limitation of E/e' to assess left ventricle filling pressure by echocardiography. *J. Cardiovasc. Ultrasound.*, 2011, vol. 19, no. 4, pp. 169-173.
26. Pirinen J., Jarvinen V., Martinez-Majander N. et al. Left atrial dynamics is altered in young adults with cryptogenic ischemic stroke: A case-control study utilizing advanced echocardiography. *J. Am. Heart Assoc.*, 2020, vol. 9, no. 7, pp. e014578. doi: 10.1161/JAHA.119.014578.
27. Prijic S., Buchhorn R. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure. *Rev. Recent. Clin. Trials*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 58-60. DOI:10.2174/1574887109666140908125402.
28. Sellke F, Nido P, Scott Swanson S. Sabiston & Spencer surgery of the chest. 9th Ed. Philadelphia, PA, Elsevier. 2016, pp. 1032.
29. Vaidya Y., Cavanaugh S.M., Dhamoon A.S. Myocardial Stunning and hibernation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing, 2020. NBK537026.

30. van Garse L., Gelsomino S., Luca F. et al. Left atrial strain and strain rate before and following restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 534–543. DOI: 10/1093/ehjci/jes206.
31. Wijeyesundera D. N., Beattie W. S., Austin P. C. et al. Epidural anesthesia and survival after intermediate to high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 562–569. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61121-6.
32. Wink J., Veering B. T., Aarts L. P. et al. Effects of increasing age on the haemodynamic response to thoracic epidural anaesthesia // *EJA*. – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 597–605. DOI: 10.1097/EJA.000000000000125.
30. van Garse L., Gelsomino S., Luca F. et al. Left atrial strain and strain rate before and following restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2013, vol. 14, no. 6, pp. 534-543. doi: 10/1093/ehjci/jes206.
31. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S., Austin P.C. et al. Epidural anesthesia and survival after intermediate to high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*, 2008, vol. 372, pp. 562-569. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61121-6.
32. Wink J., Veering B. T., Aarts L. P. et al. Effects of increasing age on the haemodynamic response to thoracic epidural anaesthesia. *EJA*, 2014, vol. 31, no. 11, pp. 597-605. doi: 10.1097/EJA.000000000000125.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волоsevич»,  
163001, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1.

**Паромов Константин Валентинович**  
кандидат медицинских наук,  
врач отделения кардиохирургической реанимации.  
Тел.: 8 (8182) 63–29–56.  
E-mail: kp-82@mail.ru

**Волков Дмитрий Александрович**  
врач отделения анестезиологии,  
реаниматологии и интенсивной терапии.  
Тел.: 8 (8182) 63–27–24.  
E-mail: dmitii\_volkov@mail.ru

**Низовцев Николай Владимирович**  
кандидат медицинских наук,  
врач отделения кардиохирургической реанимации.  
Тел.: 8 (8182) 63–29–56.  
E-mail: nizovtsevarh@mail.ru

**Киров Михаил Юрьевич**  
доктор медицинских наук, профессор.  
Тел.: 8 (8182) 63–29–86.  
E-mail: mikhail\_kirov@hotmail.com

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

E.E. Volosevich First Municipal Clinical Hospital, 1,  
Suvorova St.,  
Arkhangelsk, 163001.

**Konstantin V. Paromov**  
Candidate of Medical Sciences,  
Physician of Cardiac Surgery Intensive Care.  
Phone: +7 (8182) 63–29–56.  
Email: kp-82@mail.ru

**Dmitry A. Volkov**  
Physician of Anesthesiology,  
Reanimatology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (8182) 63–27–24.  
Email: dmitii\_volkov@mail.ru

**Nikolay V. Nizovtsev**  
Candidate of Medical Sciences,  
Physician of Cardiac Surgery Intensive Care.  
Phone: +7 (8182) 63–29–56.  
Email: nizovtsevarh@mail.ru

**Mikhail Yu. Kirov**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, PhD.  
Phone: +7 (8182) 63–29–86.  
Email: mikhail\_kirov@hotmail.com



# Сравнительная оценка методов анестезии, используемых при реконструктивных операциях на сонных артериях

М. И. НЕЙМАРК<sup>1</sup>, В. В. ШМЕЛЁВ<sup>1</sup>, З. А. ТИТОВА<sup>1</sup>, С. А. ХАУСТОВА<sup>1</sup>, Б. А. ШАДЫМОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул, РФ

<sup>2</sup>НГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить влияние тотальной внутривенной и комбинированной (на основе регионарной блокады и ингаляционной анестезии севофлураном) анестезии на состояние высших психических функций, число и характер послеоперационных осложнений при каротидной эндартерэктомии.

**Материалы и методы.** Обследовано 190 пациентов с ипсилатеральным стенозом сонной артерии, большим чем 70%, либо с нестабильной атероматозной бляшкой. КЭ выполнили 140 (73,6%) больным, 50 (26,4%) – пластику сонной артерии с наложением заплаты аутовеной. Провели тотальную внутривенную анестезию 60 пациентам. Еще в 60 случаях операцию выполнили с использованием «комбинированной» анестезии (блокада шейного сплетения по А. Ю. Пашуку + ингаляционная анестезия тиопенталом натрия). У 70 больных проводили низкотоковую ингаляционную анестезию севораном с потенцированием анальгетического эффекта болюсным введением фентанила. Исследовали параметры центральной гемодинамики, мозгового кровотока, маркеры мозгового повреждения, состояние высших психических функций.

**Результаты.** Ингаляционная анестезия севофлураном характеризовалась снижением индекса общего периферического сопротивления на 20% ( $p = 0,002$ ) и САД на 13% ( $p = 0,004$ ) по сравнению с исходными значениями. Умеренное снижение постнагрузки сопровождалось нормализацией сердечного и ударного индексов. Оптимизация параметров центральной гемодинамики обусловила высокие уровни линейной скорости мозгового кровотока и церебрального перфузионного давления, которые на основных этапах операции не отличались от контрольных значений. В конце операции отмечали статистически значимое незначительное увеличение внутричерепного давления (в среднем на 4 мм рт. ст. превышало данные предыдущих этапов,  $p = 0,014$ ) и содержания маркеров ишемического нейронального повреждения: уровни антител к протенину S-100 увеличивались на 14% ( $p = 0,043$ ), а НСЕ – на 2,8 мкг/л. При ингаляционной анестезии севофлураном регистрировали наименьшее число послеоперационных неврологических и кардиальных осложнений, они развились лишь у 6 (8,6%) больных, распределившись поровну. Однако при этом методе анестезии отмечена более выраженная послеоперационная когнитивная дисфункция.

**Заключение.** Каждый метод анестезии обеспечивал неодинаковый уровень защиты головного мозга от ишемического повреждения, что проявлялось различием в степени выраженности нарушений высших психических функций, числе и характере послеоперационных неврологических осложнений.

**Ключевые слова:** пропופол, регионарная анестезия, севофлуран, нейрон-специфическая енолаза, каротидная эндартерэктомия, высшие психические функции

**Для цитирования:** Неймарк М. И., Шмелёв В. В., Титова З. А., Хаустова С. А., Шадымов Б. А. Сравнительная оценка методов анестезии, используемых при реконструктивных операциях на сонных артериях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 15-24. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-15-24

## Comparative evaluation of anesthesia methods for reconstructive carotid surgery

M. I. NEYMARK<sup>1</sup>, V. V. SHMELYOV<sup>1</sup>, Z. A. TITOVA<sup>1</sup>, S. A. KHAUSTOVA<sup>1</sup>, B. A. SHADYMOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>2</sup>Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to assess the impact of total intravenous and combined anesthesia (consisting of regional block and inhalation anesthesia with sevoflurane) on higher mental functions, frequency and nature of postoperative complications in carotid endarterectomy.

**Subjects and methods.** A total of 190 patients with ipsilateral carotid stenosis exceeding 70%, or with the unstable atheromatous plaque were examined. CE was performed in 140 (73.6%) patients, while 50 (26.4%) patients underwent plasty with the autovenous patch. 60 patients had total intravenous anesthesia. The other 60 patients had combination anesthesia (cervical plexus block as per A. Yu. Paschuk + non-inhalation anesthesia with thiopental sodium). In 70 patients, low-flow inhalation anesthesia with sevoran and potentiation of the analgesic effect by bolus administration of fentanyl was performed. The parameters of central hemodynamics, cerebral blood flow, markers of cerebral damage, and state of higher mental functions were assessed.

**Results.** Inhalation anesthesia with sevoflurane was characterized by decrease of total peripheral resistance index by 20% ( $p = 0.002$ ) and SBP by 13% ( $p = 0.004$ ) compared to baseline values. Moderate reduction of afterload was accompanied by normalization of cardiac and stroke indices. Optimization of the central hemodynamic parameters led to high levels of the linear velocity of cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure which at the main stages of the operation did not differ from the control values. At the end of the operation, a statistically significant insignificant increase in intracranial pressure was noted (on average, by 4 mm Hg exceeded values at the previous stages,  $p = 0.014$ ) and levels of markers of ischemic neuronal damage: the levels of antibodies to protein S-100 increased by 14% ( $p = 0.043$ ), and NSE – by 2.8 µg/L. During inhalation anesthesia with sevoflurane, the lowest number of postoperative neurological and cardiac complications was recorded; they developed only in 6 (8.6%) patients and distributed equally. However, more pronounced postoperative cognitive dysfunction was noted when this method of anesthesia was used.

**Conclusion.** Each method of anesthesia provided an unequal level of cerebral protection from ischemic damage which was manifested by a difference in the severity of disorders of higher mental functions, the number and nature of postoperative neurological complications.

**Key words:** propofol, regional anesthesia, sevoflurane, neuron-specific enolase, carotid endarterectomy, higher mental functions

**For citations:** Neymark M.I., Shmelyov V.V., Titova Z.A., Khaustova S.A., Shadyrov B.A. Comparative evaluation of anesthesia methods for reconstructive carotid surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 15-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-15-24

Для корреспонденции:  
Титова Зоя Александровна  
E-mail: zoy.t22@yandex.ru

Correspondence:  
Zoya A. Titova  
Email: zoy.t22@yandex.ru

Острый инсульт – один из ведущих факторов смертности во всем мире, занимающий, по разным источникам, второе или третье место после сердечно-сосудистых заболеваний. В 80–90% случаев причиной развития ишемического инсульта мозга является атеросклероз брахиоцефальных сосудов [18]. При наличии показаний к хирургическому лечению каротидная эндартерэктомия (КЭ) является одним из самых радикальных средств профилактики мозгового инсульта [12, 16]. Однако выполнение этой процедуры требует соблюдения ряда условий, в частности пережатия сонной артерии, которые сами по себе могут усугубить ишемическое повреждение головного мозга [4, 11]. В этой связи особую актуальность приобретает рациональный выбор метода анестезии, что до настоящего времени является предметом дискуссии [6, 7].

Цель исследования: оценить влияние тотальной внутривенной (ТВА) и комбинированной (на основе регионарной блокады и ингаляционной анестезии севофлураном) анестезии на состояние высших психических функций (ВПФ), число и характер послеоперационных осложнений при КЭ.

### Материалы и методы

Обследовали 190 больных в возрасте от 45 до 68 лет (132 мужчины и 58 женщин). Все пациенты были с ипсилатеральным стенозом сонной артерии, большим чем 70%, либо с нестабильной атероматозной бляшкой, что подтверждено результатами дуплексного исследования. Все больные оперированы одной бригадой ангиохирургов, нейромониторинг проводил один и тот же врач-функционалист. КЭ выполнили 140 (73,6%) больным, 50 (26,4%) – пластику сонной артерии с наложением заплатки аутовеной. Время наложения зажима на внутреннюю сонную артерию (ВСА) в среднем составило  $12,0 \pm 1,8$  мин. В 36 (17,8%) случаях двухстороннего поражения операцию выполнили в условиях временного обходного шунтирования вследствие критического снижения линейной скорости кровотока в среднемозговой артерии (СМА) менее 20 см/с, определяемой интраоперационно доплерометрически после пробы с пережатием оперируемого сосуда.

В зависимости от метода анестезии больных разделили на три группы. По шести основным признакам (пол, возраст, характер сопутствующих заболеваний, объем оперативного вмешательства, продолжительность операции, выраженность неврологических расстройств) сравниваемые группы были сопоставимы. В 1-й группе ( $n = 60$ ) проводили ТВА (инфузия пропофола  $5-6 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$  с болюсным введением фентанила  $3-4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ). Во 2-й группе ( $n = 60$ ) выполняли регионарную

анестезию шейного сплетения по А. Ю. Пащуку (верификация последнего осуществлялась путем нейростимуляции). После развития адекватной анальгезии проводили индукцию анестезии гипнотиком короткого действия тиопенталом натрия (300–500 мг), интубацию трахеи. В процессе операции осуществляли поддерживающую инфузию барбитурата  $5-10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$  (суммарная доза тиопентала натрия не превышала разрешенную отечественной фармакопеей 1 000 мг). Эту методику в дальнейшем называли «комбинированная анестезия на основе регионарной блокады». У 70 больных 3-й группы проводили низкочастотную ингаляционную анестезию севофаном (севофлуран, «Abbott Laboratories Ltd») до достижения 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Для потенцирования анальгетического эффекта применяли болюсное введение фентанила  $1,0-1,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ .

На различных этапах операции (после вводной анестезии – I этап, перед клипированием общей сонной артерии (ОСА) – II этап, через 5 мин после ее окклюзии – III этап, после восстановления кровотока – IV этап, после оперативного лечения – V этап) в условиях искусственной вентиляции легких неинвазивно с помощью мониторинговой системы фирмы NICO Company оценивали параметры центральной гемодинамики (ЦГ): частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (САД), сердечный (СИ) и ударный (УИ) индексы, индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС). На аналогичных этапах мониторовали кровоток в СМА (в основном интракраниальном сосуде, хорошо доступном для локации) путем транскраниальной доплерометрии аппаратом фирмы Philips. Рассчитывали среднюю скорость в СМА ( $V_m$ ), внутричерепное давление (ВЧД) и церебральное перфузионное давление (ЦПД). В расчетах использовали формулы, приведенные А. А. Ившиным и др. (2005) [3], Е. М. Шифманом и др. (2004) [10], М. А. Belfort et al. (2002) [13].

С целью оценки степени мозгового повреждения набором реактивов «Цереброскрин» (АНО СКНИЦ «СИБНИРКОМПЛЕКТ», г. Новосибирск) с помощью иммунофлюоресцентного метода определяли антитела к мозгоспецифическим белкам (МСБ) (протеин S-100, энцефалотогенный протеин), которые относятся к  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающим белкам мембраны нейрона, регулирующим мозговой метаболизм. Уровень антител исследовали на трех этапах: до операции, в 1-е сут после операции, на 3-и сут послеоперационного периода. Методом иммуноферментного анализа для оценки нейронального повреждения в сыворотке крови определяли нейронспецифическую енолазу (НСЕ). НСЕ

исследовали на трех этапах: в начале и в конце операции, в 1-е сут после операции [14].

Для оценки состояния ВПФ использовали суммарные показатели основных скрининговых нейропсихологических тестов: монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [5], батареи тестов для оценки лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery – FAB) [15]. Для оценки пространственной функции использовали тест рисования часов [17]. Нейропсихологическое тестирование проводили на следующих этапах: до операции, на 3–5-е сут послеоперационного периода, через 1 мес. после операции.

В работе применяли различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [1].

Для оценки нормальности распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию.

Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее и  $m$  – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для множественного сравнения средних использовали q-критерий Ньюмена – Кейлса. Для сравнения основных групп с контрольной группой применяли q-критерий Даннета.

В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения использовали непараметрический Q-критерий Данна. Для сравнения связанных выборок применяли непараметрический критерий Фридмана. Для сравнения осложнений между группами использовали критерий  $\chi$ -квадрат.

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $p < 0,05$ . Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2003.

## Результаты и обсуждение

Исходное состояние параметров ЦГ и мозгового кровотока было одинаковым у всех больных. Это обусловлено репрезентативностью анализируемых групп. Диагностировано повышение САД и ИОПСС. Нормальные параметры СИ достигались за счет увеличения ЧСС при сниженных значениях УИ. Отмечалось снижение Vs, Vd и Vm при стабильных показателях ЦПД и ВЧД.

У пациентов 1-й группы после вводной анестезии отмечали статистически значимое снижение САД и ИОПСС на 17% ( $p < 0,001$ ) и 13% ( $p = 0,045$ ) соответственно по сравнению с исходным уровнем.

На основных этапах оперативного вмешательства (клипирование и деклипирование ОСА) наметившаяся тенденция усугублялась еще большим снижением САД на 22,4% ( $p < 0,001$ ) и ИОПСС на 23,2% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями. Значительное снижение постнагрузки сопровождалось снижением УИ, который на 10 мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) стал меньше, чем до операции, а поддержание СИ в пределах нормальных значений достигалось за счет увеличения ЧСС на 25 уд/мин ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. Выраженное снижение постнагрузки, САД вследствие вазоплегических свойств пропофола отразилось на состоянии мозгового кровообращения.

После вводной анестезии наблюдали снижение Vm на 7,7 см/с ( $p = 0,023$ ), повышение ВЧД в среднем на 2,6 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и снижение ЦПД на 21,6 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) по сравнению с предыдущим этапом исследования. Во время окклюзии сосуда и проведения КЭ отмечали закономерное снижение Vm в среднем на 18,1 см/с ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. На этом этапе у большинства больных Vm оказалось выше 20 см/с, обусловив средние значения показателя на уровне  $21,9 \pm 1,4$  см/с. На этом фоне ВЧД повышалось на 28% ( $p < 0,001$ ), сопровождаясь снижением ЦПД на 26,4 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями.

У 18 (30%) пациентов данной группы на этом этапе зарегистрировали снижение Vm ниже критического уровня (20 см/с). У 8 больных эта проблема была решена путем проведения инотропной и вазопрессорной поддержки, у 10 пациентов этого оказалось недостаточно и КЭ выполняли в условиях временного обходного шунта.

После восстановления кровотока Vm статистически значимо не отличалась от дооперационного уровня. Однако на данном этапе исследования у большинства больных сохранялась внутричерепная гипертензия, что подтверждалось повышением ВЧД в среднем на 22% ( $p = 0,037$ ), а ЦПД составило 76,8 мм рт. ст., что в среднем на 17,7 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) ниже исходной величины. Коэффициент овершута был равен 1,47, что соответствовало нормотонусу церебральных сосудов.

В 1-е сут после операции результатом выполненного оперативного вмешательства явилось увеличение Vm на 8,1 см/с ( $p = 0,020$ ) по сравнению с дооперационным уровнем. ВЧД снизилось на 3,4 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), а ЦПД повысилось на 16,1 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) по сравнению с предыдущим этапом, причем значения обоих параметров не отличались от исходного и контрольного уровней.

При изучении маркеров мозгового повреждения выявили исходное повышение всех показателей по сравнению с контролем, что явилось закономерным следствием хронической ишемии головного мозга. В конце операции отмечали повышение уровня НСЕ как наиболее лабильного показателя на

7,1 мкг/л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с предыдущим этапом. Уровень антител к МСБ (протеину S-100) статистически значимо повысился на 3-и сут послеоперационного периода и на 36% ( $p = 0,006$ ) и 27% ( $p = 0,045$ ) превысил исходный уровень и данные предыдущего этапа исследования соответственно. Следовательно, в процессе выполнения КЭ в условиях ТВА ишемическое мозговое повреждение усугубляется. В то же время снижение НСЕ в 1-е сут после операции на 9,1 мкг/л по сравнению с предыдущим этапом свидетельствует об улучшении мозговой перфузии в результате выполненной операции.

При изучении параметров ЦГ у пациентов 2-й группы после вводной анестезии выявили увеличение ИОПСС на 23% ( $p = 0,024$ ) по сравнению с контролем, что обеспечивало стабильные показатели САД. Однако увеличение постнагрузки сопровождалось снижением УИ на 6 мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,044$ ) по сравнению с исходными значениями, а стабилизация СИ достигалась за счет значительной тахикардии, которая на 20% ( $p < 0,001$ ) превышала значения предыдущего этапа. На этапах клипирования и деклипирования ОСА наметившаяся тенденция сохранялась, и на протяжении всей операции регистрировалось повышенное общее периферическое сопротивление сосудов, что сопровождалось низкими величинами УИ, который в среднем на 12 мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) был ниже контрольных значений, а поддержание СИ осуществлялась путем увеличения ЧСС, которая в среднем на 21% ( $p < 0,001$ ) была выше нормы. Высокий ИОПСС, стабильные показатели СИ обусловили поддержание высокого уровня САД, которое на протяжении всей операции в среднем на 10% ( $p = 0,041$ ) превышало контрольные значения.

После вводной анестезии состояние основных параметров, характеризующих состояние мозгового кровотока, не отличалось от дооперационного уровня. При выполнении КЭ у больных 2-й группы отметили закономерное снижение  $V_m$  по сравнению с исходными показателями в среднем на 16,5 см/с ( $p < 0,001$ ). При этом ВЧД повышалось на 5,0 мм рт. ст. ( $p = 0,014$ ), статистически значимо отличаясь от начальных значений. ЦПД оставалось достаточно высоким, на 8,8 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) превышая контрольные показатели. После деклипирования сонной артерии  $V_m$  вернулась к дооперационному уровню. Наметилась тенденция к снижению ВЧД, которое статистически значимо не отличалось от исходных значений. ЦПД оставалось в пределах физиологической нормы и статистически значимо не отличалось от дооперационного показателя. Коэффициент овершута составил 1,75, что характерно для гипертонуса церебральных сосудов, усиления мозгового кровотока. Следовательно, в данной группе больных стабилизация основных параметров ЦГ способствовала улучшению мозгового кровообращения и сопровождалась оптимизацией  $V_m$  и высоким уровнем ЦПД.

Уровень маркеров мозгового повреждения до операции был аналогичным с пациентами 1-й группы. В конце операции концентрация НСЕ значительно возросла, на 8 мкг/л ( $p < 0,001$ ) превышая данные предыдущего этапа исследований. На 1-е сут после операции отметили снижение изучаемого показателя до 35 мкг/л, причем он не отличался от исходных значений, по-прежнему статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) превышая контрольный уровень. Также на 3-и сут после операции повысился уровень антител к протеину S-100, на 39% ( $p = 0,034$ ) превышая исходные показатели. Таким образом, и в данной группе больных, несмотря на оптимизацию мозгового кровотока, сохранялся высокий уровень ишемического нейронального повреждения.

У пациентов 3-й группы индукция анестезии до уровня 1 МАК, который поддерживался на протяжении всей операции, сопровождалась снижением ИОПСС на 20% ( $p = 0,002$ ) и САД на 13% ( $p = 0,004$ ) по сравнению с исходными значениями. Умеренное снижение постнагрузки и кардиопротективные свойства севофлурана обеспечивали нормальные значения СИ за счет увеличения УИ, который на 6,8 мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,031$ ) превысил начальный уровень при стабильных показателях ЧСС. Во время наложения зажима на ОСА и после восстановления кровотока отмечали дальнейшее снижение ИОПСС и САД, которые статистически достоверно не отличались от контроля, что позволяет сделать вывод о достижении анализируемыми показателями оптимального уровня. На этих же этапах выявили значительное увеличение УИ, который в среднем на 10 мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) был больше исходного уровня. Положительная динамика УИ обусловила снижение ЧСС в среднем на 10 уд/мин ( $p = 0,006$ ), что позволяло поддерживать СИ на уровне нормальных значений и предопределило стабильный и достаточный высокий уровень САД.

Оптимальное состояние ЦГ, безусловно, сказалось на состоянии мозгового кровотока, когда после индукции и достижения уровня анестезии 1 МАК  $V_m$  и ВЧД не отличались от контрольных значений. Отмечалось закономерное, вследствие присущих севофлурану гемодинамических эффектов, умеренное снижение ЦПД, которое на 15,2 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) стало ниже исходного уровня, но было способно поддерживать на достаточно высоком уровне скорость мозгового кровотока. После наложения зажима на сонную артерию отмечали снижение  $V_m$  на 18,8 см/с ( $p < 0,001$ ) по сравнению с предыдущим этапом исследований, а уровни ВЧД и ЦПД от него не отличались. После восстановления кровотока выявили закономерное повышение  $V_m$  до исходного уровня, значения ЦПД не отличались от предыдущих значений. Коэффициент овершута был равен 1,81, больше по сравнению с пациентами других групп, находясь в диапазоне, отображающем гипертонус церебральных сосудов. Отмечали статистически значимое увеличение ВЧД, которое в среднем на 4 мм рт. ст. ( $p = 0,014$ ) превышало дан-

ные предыдущих этапов. Данные изменения объяснимы известными свойствами севофлурана увеличивать мозговой кровоток. После операции ЦПД не отличалось от контрольного уровня, наметилась тенденция к снижению ВЧД по сравнению с предыдущим этапом, но оно по-прежнему на 2,8 мм рт. ст. ( $p = 0,019$ ) превышало исходные значения. Vm на 5,0 см/с ( $p = 0,044$ ) превысила исходные показатели, что позволило сделать вывод как о поддержании оптимальной скорости мозгового кровотока при стабильных показателях системной гемодинамики, так и о непосредственном усилении мозгового кровотока вследствие эффективно выполненной хирургической коррекции.

Стабилизация основных параметров ЦГ, обеспечившая высокий уровень мозгового кровотока, не профилактировала ишемическое мозговое повреждение и в данной группе больных. Это подтверждалось повышением уровня антител к протеину S-100 на последнем этапе исследований на 14% ( $p = 0,043$ ) по сравнению с исходным уровнем. Отдельного внимания заслуживает динамика более лабильного показателя НСЕ. В конце операции, как и в ранее проанализированных группах, отмечали ее повышение на 2,8 мкг/л, но оно статистически значимо не отличалось от исходного уровня. Уже в 1-е сут после операции ее концентрация снизилась и в среднем на 9 мкг/л была меньше не только по сравнению с предыдущим этапом ( $p < 0,001$ ), но и исходным уровнем ( $p = 0,040$ ).

Проведенные исследования показали различное состояние ЦГ, мозгового кровообращения и уровня ишемического нейронального повреждения в зависимости от вида анестезии. Для определения возможной взаимосвязи между изучаемыми параметрами провели корреляционный анализ в 1-й группе больных. Он показал, что отрицательный инотропный эффект и вазоплегические свойства пропофола, приводящие к снижению УИ и САД, на гемодинамически значимых этапах оперативного вмешательства способствовали повышению ВЧД, уменьшению Vm и ЦПД. Снижение основных параметров мозгового кровообращения обусловило наличие корреляционной зависимости между ними и концентрацией НСЕ после восстановления кровотока по ОСА. Таким образом, установлено наличие тесной взаимосвязи между параметрами ЦГ и уровнем мозгового кровообращения, от которого зависел характер ишемического мозгового повреждения.

При изучении состояния ВПФ до операции выявили наличие исходных нарушений, которые были однотипными во всех группах. Причем в каждой анализируемой группе выделялись равнозначные по количеству больных подгруппы с асимптомными стенозами, у которых до операции диагностировался синдром легкого когнитивного расстройства, и симптомными стенозами (при наличии сопутствующей неврологической симптоматики и более выраженном уровне атеросклеротического стеноза ВСА) – у них определялся синдром умеренного

когнитивного расстройства. Анализ результатов нейропсихологического тестирования у больных 1-й группы на 5–7-е сут послеоперационного периода выявил тенденцию к усилению когнитивной дисфункции, которая была наиболее отчетлива у пациентов с асимптомными стенозами и обусловила развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), что подтверждалось уменьшением суммарной балльной оценки по шкале MoCA на 1,4 балла ( $p = 0,017$ ), по FAV на 1,6 балла ( $p = 0,043$ ), по тесту рисования часов на 0,9 балла ( $p = 0,040$ ) по сравнению с исходным уровнем. Существенное улучшение состояния ВПФ в результате выполненного оперативного вмешательства отмечали через 1 мес. после оперативного лечения, когда у пациентов с симптомными стенозами когнитивный статус соответствовал легкому когнитивному расстройству, а у больных с асимптомными стенозами купировалась ПОКД и отмечалось улучшение психического статуса. С целью определения возможной взаимосвязи нарушений ВПФ от уровня ишемического нейронального повреждения проведен корреляционный анализ между динамикой когнитивного статуса и маркерами мозгового повреждения. Он показал отсутствие взаимосвязи между концентрацией НСЕ, уровнем МСБ и суммарной оценкой по шкалам MoCA, FAV и тесту рисования часов как до операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде. Данное обстоятельство позволило предположить, что в усилении расстройств ВПФ в ближайшем послеоперационном периоде не последнюю роль может играть психоповреждающее действие препаратов для общей анестезии.

У пациентов 2-й группы на 5–7-е сут послеоперационного периода, как у больных с симптомными, так и с асимптомными стенозами, статистически значимых изменений в результатах всех нейропсихологических тестов не зарегистрировали. Через 1 мес. после операции отмечали положительную динамику состояния ВПФ, которая у пациентов с асимптомными стенозами сопровождалась устранением исходного когнитивного дефицита.

В 3-й группе, так же как у пациентов 1-й группы, на 5–7-е сут после операции отмечали ухудшение состояния когнитивных функций в обеих подгруппах, что подтверждалось снижением уровней в среднем по шкале MoCA на 2,0 балла ( $p < 0,001$ ) и теста рисования часов на 1,5 балла ( $p = 0,041$ ), уровень по шкале FAV статистически значимо снизился на 3 балла ( $p < 0,001$ ) в подгруппе с асимптомными стенозами, что соответствовало формированию ПОКД на этом этапе исследования. Спустя 1 мес. после операции общая оценка результатов нейропсихологического тестирования свидетельствовала не только об устранении ПОКД, но и улучшении состояния ВПФ по сравнению с дооперационным уровнем.

Таким образом, анализ состояния ВПФ показал, что в 1-й и 3-й группах больных на 5–7-е сут после операции развивалась ПОКД, которая с различной степенью эффективности купировалась через 1 мес.

после оперативного лечения. В то же время у пациентов 2-й группы отрицательной динамики когнитивного статуса не зафиксировано, а у больных с асимптомными стенозами через 1 мес. после операции устранялся исходный когнитивный дефицит.

Сравнительная характеристика анализируемых показателей между группами показала, что на наиболее значимых этапах оперативного вмешательства (после вводной анестезии, наложения зажима на ОСА, восстановления кровотока в конце операции) у больных 1-й группы наблюдали наиболее низкие значения САД и ИОПСС (табл. 1). Значительное снижение постнагрузки не сопровождалось увеличением УИ (его значения были самыми наименьшими по сравнению с пациентами других групп), а нормализация СИ достигалась за счет наиболее значительной тахикардии. Во 2-й группе больных определяли самые высокие САД и ИОПСС, увеличение постнагрузки обуславливало низкие значения УИ, а нормальные значения СИ достигались также за счет тахикардии, которая статистически значимо была ниже по сравнению с пациентами 1-й группы. Наиболее оптимальные изменения гемодинамических показателей обнаружены в 3-й группе, когда

вследствие умеренного снижения САД и ИОПСС отмечали самый высокий УИ, обуславливая самый высокий СИ, несмотря на статистически значимое снижение ЧСС по сравнению с пациентами других групп.

Различное состояние параметров ЦГ обусловило различный уровень состояния мозгового кровообращения (табл. 2), когда у больных 1-й группы практически на протяжении всей операции отмечали снижение систолической и диастолической скорости кровотока в СМА. Эти обстоятельства обуславливали низкие величины  $V_m$ , за исключением этапа клипирования ОСА, когда закономерное снижение этого показателя во всех группах было обусловлено этапом оперативного вмешательства. Также на фоне самого низкого ЦПД отмечали более высокий уровень ВЧД по сравнению с пациентами других групп. У больных 2-й группы характер изменений параметров мозгового кровотока носил менее выраженный характер. Существенное увеличение постнагрузки, САД обусловили высокий уровень ЦПД на всех этапах оперативного лечения, что предопределяло стабильно более высокую  $V_m$ , отмечался повышенный уровень ВЧД в данной

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика параметров центральной гемодинамики

*Table 1.* Comparative description of central hemodynamics parameters

Показатели	Группы	Этапы исследования				
		I	II	III	IV	V
ЧСС, уд/мин	1-я	71,3 ± 2,5	89,6 ± 2,3	96,1 ± 2,5	83,2 ± 2,4	67,7 ± 2,1
	2-я	68,2 ± 2,2	82,1 ± 2,5	80,4 ± 2,6	72,3 ± 2,8	64,6 ± 2,5
	3-я	72,4 ± 2,5	70,2 ± 1,8	61,4 ± 2,1	64,3 ± 1,7	69,4 ± 2,2
	$p_1$	0,891	0,144	< 0,001	0,020	0,882
$p_2$	0,999	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,987	
$p_3$	0,699	< 0,001	< 0,001	0,042	0,571	
САД, мм рт. ст.	1-я	106,3 ± 3,1	87,7 ± 3,2	82,6 ± 2,6	90,7 ± 3,4	104,1 ± 2,9
	2-я	103,6 ± 3,3	103,3 ± 3,2	112,3 ± 2,8	108,3 ± 3,1	99,3 ± 2,7
	3-я	104,4 ± 3,2	90,2 ± 2,6	91,4 ± 1,8	93,8 ± 2,2	102,4 ± 1,4
	$p_1$	0,983	0,004	< 0,001	< 0,001	0,733
$p_2$	0,996	0,981	0,033	0,949	0,990	
$p_3$	0,999	0,010	< 0,001	< 0,001	0,848	
СИ, л/мин · м <sup>2</sup>	1-я	2,63 ± 0,20	2,45 ± 0,19	2,53 ± 0,17	2,46 ± 0,21	2,49 ± 0,16
	2-я	2,47 ± 0,22	2,58 ± 0,17	2,63 ± 0,14	2,45 ± 0,15	2,56 ± 0,19
	3-я	2,44 ± 0,18	2,66 ± 0,15	2,82 ± 0,16	2,74 ± 0,21	2,59 ± 0,16
	$p_1$	0,989	0,991	0,995	0,999	0,999
$p_2$	0,964	0,917	0,712	0,886	0,996	
$p_3$	0,999	0,998	0,906	0,789	0,999	
УИ, мл/м <sup>2</sup>	1-я	37,10 ± 1,65	27,5 ± 1,3	26,3 ± 1,5	29,6 ± 1,6	36,9 ± 1,9
	2-я	37,5 ± 1,9	31,5 ± 1,4	32,9 ± 1,8	34,0 ± 1,9	40,3 ± 2,2
	3-я	33,7 ± 1,6	37,9 ± 1,2	45,9 ± 1,4	42,6 ± 1,6	35,8 ± 1,9
	$p_1$	0,999	0,048	0,030	0,347	0,760
$p_2$	0,543	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,997	
$p_3$	0,507	0,004	< 0,001	0,004	0,494	
ИОПСС, Дин · с · м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	1-я	3 190 ± 132	2 780 ± 148	2 450 ± 120	2 540 ± 157	3 329 ± 179
	2-я	3 279 ± 132	3 162 ± 141	3 373 ± 133	3 496 ± 149	3 038 ± 153
	3-я	3 475 ± 132	2 767 ± 144	2 609 ± 136	2 744 ± 157	3 212 ± 212
	$p_1$	0,994	0,291	< 0,001	< 0,001	0,717
$p_2$	0,509	0,999	0,913	0,896	0,996	
$p_3$	0,832	0,244	< 0,001	0,004	0,972	

*Примечание:* для таблиц 1–4:  $p_1$  – достоверность различия показателей между I и II группами,  $p_2$  – достоверность различия показателей между I и III группами,  $p_3$  – достоверность различия показателей между II и III группами. Уровень статистической значимости принимали соответствующим  $p < 0,05$ ; здесь и далее жирный шрифт – статистически значимо

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров мозгового кровотока

Table 2. Comparative description of cerebral blood flow

Показатели	Группы	Этапы исследования				
		I	II	III	IV	V
Vm, см/с	1-я	40,0 ± 2,3	32,3 ± 2,4	21,9 ± 2,0	38,3 ± 1,9	48,1 ± 2,5
	2-я	40,8 ± 2,5	42,5 ± 2,2	24,3 ± 1,9	44,4 ± 2,1	47,6 ± 2,1
	3-я	45,8 ± 2,2	42,0 ± 2,3	23,3 ± 1,5	41,1 ± 2,1	50,8 ± 2,6
	$p_1$	0,999	<b>0,012</b>	0,916	<b>0,042</b>	0,999
$p_2$		0,317	<b>0,022</b>	0,987	0,864	0,954
$p_3$		0,527	0,999	0,997	0,797	0,879
ВЧД, мм рт. ст.	1-я	11,9 ± 1,0	14,7 ± 0,8	15,2 ± 1,1	14,5 ± 0,7	11,1 ± 1,2
	2-я	10,4 ± 1,2	11,6 ± 0,9	15,4 ± 1,1	13,8 ± 1,0	10,4 ± 0,9
	3-я	11,1 ± 1,1	12,1 ± 0,9	10,4 ± 1,2	15,1 ± 0,7	13,9 ± 0,8
	$p_1$	0,878	<b>0,048</b>	0,932	0,985	0,994
$p_2$		0,989	<b>0,040</b>	< <b>0,001</b>	0,981	0,253
$p_3$		0,996	0,997	< <b>0,001</b>	0,823	<b>0,023</b>
ЦПД, мм рт. ст.	1-я	94,5 ± 2,5	72,9 ± 2,0	68,1 ± 2,2	76,8 ± 2,5	92,9 ± 2,2
	2-я	93,2 ± 2,2	91,7 ± 2,3	86,2 ± 2,4	94,5 ± 2,1	88,9 ± 2,5
	3-я	97,3 ± 2,3	82,1 ± 2,4	81,1 ± 2,3	78,7 ± 2,1	88,5 ± 2,5
	$p_1$	0,998	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,740
$p_2$		0,932	<b>0,021</b>	< <b>0,001</b>	0,984	0,657
$p_3$		0,680	<b>0,025</b>	0,504	< <b>0,001</b>	0,999

группе больных. Наиболее оптимальный уровень мозгового кровотока регистрировали у пациентов 3-й группы, когда на протяжении всей операции отмечали стабильный уровень ЦПД и ВЧД, Vm была высокой и статистически не отличалась от таковой у пациентов 2-й группы.

При сравнении маркеров нейронального повреждения (табл. 3) определили однотипное повышение исследуемых показателей у всех больных как следствие хронической церебральной ишемии. На II этапе исследования выявили тенденцию к увеличению содержания анализируемых параметров во всех трех группах в результате усугубления ишемии головного мозга в процессе оперативного лечения. Статистически достоверные изменения зарегистрировали только в различии концентрации НСЕ, наиболее лабильного показателя. Ее уровень был статистически значимо ниже

в 3-й группе по сравнению с остальными больными. На последнем этапе исследования отмечали более высокие уровни титра антител к МСБ и концентрации НСЕ в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой пациентов. Следовательно, проведенные исследования показали, что вне зависимости от метода анестезии при КЭ усугубляется ишемическое нейрональное повреждение вследствие ухудшения мозгового кровотока при клипировании ОСА. Тем не менее более низкий уровень маркеров мозгового повреждения обеспечивался при ингаляционной анестезии.

Таким образом, в нашей работе наиболее стабильные параметры ЦГ и мозгового кровотока достигнуты при ингаляционной анестезии севофлураном. Проведенный корреляционный анализ между параметрами ЦГ и мозгового кровотока позволяет считать, что в случае необходимости, корректируя

Таблица 3. Сравнительная характеристика уровня маркеров нейронального повреждения

Table 3. Comparative characteristics of the level of neuronal damage markers

Показатели	Группы	Этапы исследования		
		I	II	III
Антитела к энцефалогенному протеину	1-я	1,97 ± 0,21	2,15 ± 0,18	2,51 ± 0,16
	2-я	2,01 ± 0,25	2,11 ± 0,32	2,45 ± 0,17
	3-я	1,89 ± 0,18	2,05 ± 0,15	2,12 ± 0,12
	$p_1$	0,999	0,999	0,999
$p_2$		0,999	0,996	<b>0,049</b>
$p_3$		0,998	0,999	0,468
Антитела к протеину S-100	1-я	2,36 ± 0,15	2,54 ± 0,19	3,22 ± 0,21
	2-я	2,41 ± 0,28	2,61 ± 0,25	3,35 ± 0,19
	3-я	2,38 ± 0,21	2,45 ± 0,12	2,72 ± 0,12
	$p_1$	0,999	0,999	0,995
$p_2$		0,999	0,997	<b>0,046</b>
$p_3$		0,999	0,985	<b>0,031</b>
НСЕ, мкг/л	1-я	38,0 ± 1,6	45,1 ± 2,1	36,2 ± 1,9
	2-я	36,2 ± 1,5	44,3 ± 1,2	35,0 ± 1,3
	3-я	37,4 ± 1,4	40,2 ± 1,3	32,3 ± 1,2
	$p_1$	0,899	0,997	0,996
$p_2$		0,994	<b>0,021</b>	<b>0,034</b>
$p_3$		0,993	<b>0,027</b>	<b>0,039</b>

изменения гемодинамических показателей, можно регулировать уровень мозгового кровообращения, обеспечить наиболее низкий уровень маркеров мозгового повреждения и наименьшее число неврологических и кардиальных осложнений в послеоперационном периоде по сравнению с другими методами анестезии.

Сравнительная оценка состояния ВПФ показала, что у пациентов 1-й и 3-й групп в послеоперационном периоде развивалась ПОКД, имеющая наиболее выраженный характер после ингаляционной анестезии. В то же время у больных 2-й группы отрицательной динамики когнитивного статуса

не отмечалось. Большинство авторов [2, 8, 9] связывают возникновение послеоперационных когнитивных расстройств с нарушением мозгового кровотока и ишемическим нейрональным повреждением, однако данное исследование показало, что возникновение когнитивных нарушений имеет более сложный генез. Хотя в группе севофлурана обнаружено наименее выраженное ишемическое мозговое повреждение, ПОКД оказалась наиболее выраженной, что может быть связано с амилоидной нейротоксичностью анестетика.

При сравнительном анализе числа и характера осложнений между группами (табл. 4) выявили

**Таблица 4. Сравнительная характеристика числа осложнений**

*Table 4. Comparative description in the frequency of complications*

Группа больных	Осложнения		
	неврологические	кардиальные	общие
I (n = 60)	11 (18,3%)	6 (10,0%)	17 (28,3%)
II (n = 60)	6 (10,0%)	11 (18,3%)	17 (28,3%)
III (n = 70)	3 (4,3%)	3 (4,3%)	6 (8,6%)
$p_1$	0,295	0,295	1,0
$p_2$	<b>0,012</b>	0,301	<b>0,005</b>
$p_3$	0,301	<b>0,012</b>	<b>0,005</b>

*Примечание:*  $p_1, p_2, p_3$  – статистическая значимость

следующие закономерности. Наибольшее количество неврологических осложнений вследствие снижения мозгового кровотока зарегистрировано в 1-й группе больных. Они развились у 11 (18,3%) пациентов, что на 14,0% превышало число аналогичных осложнений в 3-й группе. Кардиальные осложнения вследствие наиболее неблагоприятного типа гемодинамических расстройств чаще всего встречались во 2-й группе – 11 (18,3%) больных, статистически значимо превышая число аналогичных расстройств у пациентов 3-й группы. Общее число осложнений в 1-й и во 2-й группах было одинаковым – по 17 (28,3%) больных, достоверно на 19,7% ( $p = 0,005$ ) превышая аналогичный показатель в 3-й группе, в которой отмечалось наименьшее число осложнений, которые развились у 6 (8,6%) больных, распределившись поровну – по 3 (4,3%) пациента между неврологическими и кардиальными.

### Выводы

1. ТВА на основе пропофола при КЭ вызывает снижение постнагрузки, САД, УИ, а значительное

увеличение ЧСС обеспечивает нормальные показатели СИ. Церебральное кровообращение характеризуется снижением Vm и ЦПД, увеличением ВЧД, что обуславливает нейрональную ишемию, проявляющуюся повышением уровня маркеров мозгового повреждения.

2. При комбинированной анестезии с использованием глубокой блокады шейного сплетения наблюдаются высокие параметры ИОПСС и САД, что сопровождается снижением УИ. Повышенный уровень САД предопределяет приемлемые параметры мозгового кровотока, но не предупреждает ишемического мозгового повреждения.

3. Для ингаляционной анестезии севофлураном присущи умеренное снижение постнагрузки, нормализация СИ и УИ. Vm и ЦПД сохраняются на высоком уровне при незначительном увеличении ВЧД и содержания маркеров ишемического нейронального повреждения.

4. ТВА на основе пропофола и ингаляционная анестезия севофлураном сопровождались развитием ПОКД, наиболее выраженной после ингаляционной анестезии. Нарушений ВПФ после комбинированной анестезии не отмечалось.

**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. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1998. - 459 с. ISBN 0-07-024268-2 (англ.) ISBN 5-89816-009-4 (рус.)
2. Давыдов В. В., Неймарк М. И., Завьялов А. Е. Профилактика послеоперационного когнитивного дефицита путем определения метода анестезии // Медицина и образование в Сибири. - 2012. - № 1. - С. 25-28.
3. Ившин А. А., Гуменюк Е. Г., Шифман Е. М. Диагностика нарушений церебральной артериальной гемодинамики у беременных с тяжелой преэклампсией // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2005. - Т. 1. - С. 4-8.
4. Казаков Ю. И., Федерякин Д. В., Гончарук А. В. и др. Преимущества и недостатки регионарной анестезии при каротидной эндартерэктомии // Анестезиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2009. - Т. 2. - С. 70-74. eISSN: 2309-4737.
5. Кумминг Т. Б., Берхардт Дж., Линден Т. Монреальская шкала оценки когнитивных функций: быстрое исследование когнитивных функций в крупных исследованиях с участием пациентов с инсультом // Журнал национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Stroke) российское издание. - 2011. - Vol. 4. - P. 3-19.
6. Мороз В. В., Марченко Д. Н., Скрипкин Ю. В. и др. Периоперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств // Общая реаниматология. - 2017. - Т. 13, № 3. - С. 6-12. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
7. Неймарк М. И., Шмелев В. В., Шайдулов А. А. и др. Влияние метода анестезии на показатели центральной гемодинамики и мозговой кровотока при каротидной эндартерэктомии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - Т. 14, № 6. - С. 44-51. DOI:10.21292/2078-5658-2017-14-6-44-51.
8. Овезов А. М., Пантелеева М. В., Князев А. В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // Неврология, нейропсихология, психосоматика. - 2015. - Т. 8, № 3. - С. 101-105. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
9. Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкина Г. Ю. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, № 1. - С. 19-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
10. Шифман Е. М., Ившин А. А., Гуменюк Е. Г. Диагностика поражений головного мозга у беременных с преэклампсией и эклампсией // Акушерство и гинекология. - 2004. - Т. 6. - С. 6-8.
11. Шмелев В. В., Неймарк М. И., Рахмонов А. А. Динамика состояния высших психических функций при различных видах анестезии хирургической реконструкции сонных артерий по поводу атеросклеротической окклюзии // Бюллетень медицинской науки. - 2018. - Т. 3, № 11. - С. 58-62. DOI: 10.31684/2541-8475.2018.3(11).58-62.
12. Шмигельский А. В. Анестезиологическое обеспечение реконструктивных операций при стенозирующих и деформирующих поражениях сонных артерий: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2011. - 49 с.
13. Belfort M. A., Varner M. W., Dizon-Townson D. S. et al. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis // Am. J. Obstet Gynecol. - 2002. - Vol. 18, № 3. - P. 626-634. PMID:12237639. DOI: 10.1067 / mob.2002.12524.
14. Dahlen U., Karlsson B., Nilsson O. Enzymun test for determination of neuron-specific enolase: XXIII international society for oncology and medicine. Montreal, Quebec. - 1995. - P. 113-119.
15. Dubois B., Slacevsky A., litvan I. et al. A frontal assessment battery at bedside // Neurology. - 2000. - Vol. 55. - P. 1621-1626. DOI: 10.1212/WNL.55.11.1621.
16. Kasprzak P. M., Altmeyen J., Angerer M. et al. General versus locoregional anesthesia in carotid surgery: a prospective randomised trial // Vasa. - 2006. - Vol. 35, № 4. - P. 232-238. DOI: 10.1024/0301-1526.35.4.232.
17. Lezak M. D. Neuropsychological Assessment. NY: Oxford University Press. - 1995. - 365 p. ISBN 0195090314.
18. Ramage T. M., Chang F. L., Shih J. et al. Distinct long-term neurocognitive outcomes after equipotent sevoflurane or isoflurane anaesthesia in immature rats // Br. J. Anaesth. - 2013. - Vol. 110 (suppl. 1). - P. i39-i46. DOI:10.1093/bja/aet103.
1. S. Glantz. *Mediko-Biologicheskaya Statistika*. (Russ. Ed.: Stanton A. Glantz. Primer of biostatistics). Praktika Publ., 1998, 459 p. ISBN 0-07-024268-2 (Eng.) ISBN 5-89816-009-4 (Russ.)
2. Davydov V.V., Neymark M.I., Zavalov A.E. Prevention of perioperative cognitive deficiency through the choice of anesthesia method. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2012, no. 1, pp. 25-28. (In Russ.)
3. Ivshin A.A., Gumenyuk E.G., Shifman E.M. Diagnostics of disorders of cerebral arterial hemodynamics in the pregnant with severe preeclampsia. *Ros. Vestn. Akushera-Ginekologa*, 2005, vol. 1, pp. 4-8. (In Russ.)
4. Kazakov Yu.I., Federyakin D.V., Goncharuk A.V. et al. Advantages and deficiencies of regional anesthesia in carotid endarterectomy. *Anesteziologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2009, vol. 2, pp. 70-74. (In Russ.) eISSN: 2309-4737.
5. Cumming T.B., Bernhardt J., Linden T. Montreal cognitive assessment: fast examination of cognitive functions in the big trials involving patients with stroke. *Journal Natsionalnoy Assotsiatsii po Borbe s Insultom (Stroke), Rossiyskoye Izdaniye*, 2011, vol. 4, pp. 3-19. (In Russ.)
6. Moroz V.V., Marchenko D.N., Skripkin Yu.V. et al. Perioperative predictors of unfavorable outcome of vascular surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
7. Neymark M.I., Shmelev V.V., Shaydurov A.A. et al. Impact of anesthesia methods on central hemodynamics and cerebral blood flow during carotid endarterectomy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 44-51. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2017-14-6-44-51.
8. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and management. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psichosomatika*, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 101-105. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
9. Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu. et al. Postoperative cognitive dysfunction – what we know and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
10. Shifman E.M., Ivshin A.A., Gumenyuk E.G. Diagnostics of cerebral lesions in the pregnant with preeclampsia and eclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2004, vol. 6, pp. 6-8. (In Russ.)
11. Shmelev V.V., Neymark M.I., Rakhmonov A.A. Changes in cerebral competences in various types of anesthesia during reconstructive carotid surgery for atherosclerotic occlusion. *Byulleten Meditsinskoy Nauki*, 2018, vol. 3, no. 11, pp. 58-62. (In Russ.) doi: 10.31684/2541-8475.2018.3(11).58-62.
12. Shmigelskiy A.V. *Anesteziologicheskoe obespechenie rekonstruktivnykh operatsiy pri stenoziruyuschikh i deformiruyuschikh porazheniyakh sonnykh arteriy. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Anesthetic support of reconstructive operations for stenosing and deforming lesions of the carotid arteries. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 49 p.
13. Belfort M.A., Varner M.W., Dizon-Townson D.S. et al. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 18, no. 3, pp. 626-634. PMID:12237639. doi: 10.1067 / mob.2002.12524.
14. Dahlen U., Karlsson B., Nilsson O. Enzymun test for determination of neuron-specific enolase: XXIII international society for oncology and medicine. Montreal, Quebec. 1995. pp. 113-119.
15. Dubois B., Slacevsky A., litvan I. et al. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 2000, vol. 55, pp. 1621-1626. doi: 10.1212/WNL.55.11.1621.
16. Kasprzak P.M., Altmeyen J., Angerer M. et al. General versus locoregional anesthesia in carotid surgery: a prospective randomised trial. *Vasa*, 2006, vol. 35, no. 4, pp. 232-238. doi: 10.1024/0301-1526.35.4.232.
17. Lezak M.D. *Neuropsychological Assessment*. NY: Oxford University Press. 1995, 365 p. ISBN 0195090314.
18. Ramage T.M., Chang F.L., Shih J. et al. Distinct long-term neurocognitive outcomes after equipotent sevoflurane or isoflurane anaesthesia in immature rats. *Br. J. Anaesth.*, 2013, vol. 110, (suppl. 1). pp. i39-i46. doi:10.1093/bja/aet103.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

**Неймарк Михаил Израилевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии,  
реаниматологии и клинической фармакологии.

**Шмелев Вадим Валентинович**

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии  
и клинической фармакологии с курсом ДПО.

**Титова Зоя Александровна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии  
и клинической фармакологии с курсом ДПО.  
E-mail: zoy.t22@yandex.ru

**Хаустова Светлана Анатольевна**

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии  
и клинической фармакологии с курсом ДПО.

**Шадымов Борис Алексеевич**

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»,  
врач.  
656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Altai State Medical University,  
40, Lenin Ave.,  
Barnaul, 656038.

**Mikhail I. Neymark**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Anesthesiology, Intensive Care and Clinical  
Pharmacology Department.

**Vadim V. Shmelev**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor  
of Anesthesiology, Intensive Care and Clinical Pharmacology  
Department with Professional Development Unit.

**Zoya A. Titova**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate  
Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Clinical  
Pharmacology Department with Professional Development Unit.  
Email: zoy.t22@yandex.ru

**Svetlana A. Khaustova**

Assistant of Department of Anesthesiology, Intensive Care  
and Clinical Pharmacology with Professional Development Unit.

**Boris A. Shadymov**

Altai Regional Cardiology Dispensary,  
46, Malakhova St.,  
Barnaul, 656055.



# Некоторые аспекты формирования Z-счета для оценки когнитивных расстройств

В. В. СУББОТИН, И. Н. ДУШИН, С. А. КАМНЕВ, А. Ю. АНТИПОВ

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Для выявления когнитивных расстройств у оперированных пациентов необходимо подробное психологическое тестирование. Решение данной задачи возможно за счет создания программы комбинированных психологических тестов с их оценкой на основе Z-счета, также известного как тест оценки стандартных отклонений.

**Цель:** определение референсных значений психологических тестов для оценки результатов по Z-счету.

**Материалы и методы.** В исследование включено 30 здоровых добровольцев и 43 оперированных пациента. Батарея психологических тестов состояла из теста рисования часов, устного счета, оценки кратковременной памяти, набора последовательностей, теста Векслера и классического теста Штруппа. Для оценки результатов тестирования по Z-счету рассчитывали средние значения и стандартные отклонения для каждой из групп.

**Результаты.** При анализе полученных данных выявлено, что при расчете Z-показателя с применением референсных значений стандартных отклонений, полученных в группе здоровых добровольцев, процент ухудшения результата повторного теста статистически значимо выше, чем при применении в формуле референсных значений, полученных в группе пациентов.

**Вывод.** При проведении Z-оценки когнитивных тестов лучше использовать средние значения и SD, полученные в группе здоровых добровольцев, принимая во внимание возможность найти отличия там, где их нет (ошибка I рода).

**Ключевые слова:** периоперационные когнитивные расстройства, психологическое тестирование, Z-счет

**Для цитирования:** Субботин В. В., Душин И. Н., Камнев С. А., Антипов А. Ю. Некоторые аспекты формирования Z-счета для оценки когнитивных расстройств // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 25-30. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-25-30

## Certain aspects of using Z-score to assess cognitive disorders

V. V. SUBBOTIN, I. N. DUSHIN, S. A. KAMNEV, A. YU. ANTIPOV

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Detailed psychological testing is needed to identify cognitive impairments after anesthesia and surgery. This problem can be solved by development of the program of combination psychological tests with their assessment based on the Z-score, also known as the standard deviation test.

**The objective:** to determine reference values of psychological tests to assess the results of Z-score.

**Subjects and methods.** The study was included 30 healthy volunteers and 43 patients who underwent surgery. The panel of psychological tests consisted of the clock drawing test, oral counting test, assessment of short-term memory, sequence set, Digit Symbol Substitution Test, and the classic Stroop test. The mean values and standard deviations were calculated for each of the groups to evaluate the test results by Z-score.

**Results.** It was found that using standard deviations obtained in the group of healthy volunteers as reference values for Z-score resulted in a higher percentage of deterioration in the result of repeated tests compared to using reference values obtained in group of patients.

**Conclusion:** When using Z-score for cognitive tests, it is better to use the means and SD obtained in a group of healthy volunteers taking into account the possibility of finding differences where there are none (type I error).

**Key words:** perioperative neurocognitive disorders, psychological testing, Z-score

**For citations:** Subbotin V.V., Dushin I.N., Kamnev S.A., Antipov A.Yu. Certain aspects of using Z-score to assess cognitive disorders. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 25-30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-25-30

Для корреспонденции:

Субботин Валерий Вячеславович  
E-mail: subbotin67@mail.ru

Correspondence:

Valery V. Subbotin  
Email: subbotin67@mail.ru

В 2015 г. создана междисциплинарная международная рабочая группа с целью включения номенклатуры когнитивных расстройств, используемой в других дисциплинах, в оценку когнитивного статуса оперированных пациентов. В 2017 г. рабочей группой на основании анализа имеющихся данных и двух основных рекомендаций – Пятого издания диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) и рекомендаций Американского института изучения старения и Альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA) – предложен термин «периоперационные нейрокогнитивные расстройства» (PND, англ. perioperative neurocognitive disorders) вместо всеобъемлющего термина «после-

операционная когнитивная дисфункция» (POCD, англ., postoperative cognitive dysfunction) [7, 20]. Согласно рекомендациям рабочей группы, тяжесть когнитивных расстройств определяют по изменениям в тестах на одно или два стандартных отклонения по отношению к их исходному значению.

Периоперационные когнитивные расстройства включают следующие состояния:

1. *Послеоперационный делирий* (англ. *postoperative delirium*). Это острое состояние, которое диагностируют в ближайшем послеоперационном периоде [3, 12].
2. *Замедленное нейрокогнитивное восстановление* (англ. *delayed neurocognitive recovery, DNR*).

Диагностируют до 30 дней в послеоперационном периоде. Оно может проявляться как в легкой (изменение психологических тестов на одно стандартное отклонение по отношению к исходу), так и в тяжелой форме (изменение тестов на два и более стандартных отклонения) [3, 4, 13].

3. *Легкое нейрокогнитивное расстройство (англ. mild neurocognitive disorders – mild NCD)*. Диагностируют с 30-го дня после операции на основании изменения психологических тестов на 1 стандартное отклонение по отношению к исходу. Эквивалентно умеренным когнитивным нарушениям (англ. mild cognitive impairment (MCI) согласно данным DSM-5 [3, 18, 19].

4. *Тяжелое нейрокогнитивное расстройство (англ. major neurocognitive disorders – major NCD)*. Диагностируют с 30-го дня после операции на основании изменения тестов на два и более стандартных отклонения. Эквивалентно ранней деменции [3, 9].

Следует отметить, что концепция периоперационных когнитивных расстройств строится исключительно на результатах психологического тестирования и не имеет единообразия в методах. Более того, используемые в настоящее время тесты никогда не разрабатывались для решения данной проблемы. Учитывая все это, рабочая группа L. Evered et al. рекомендовала следующее:

- Выявлять когнитивные изменения посредством проведения последовательных оценок у конкретного пациента, чтобы избежать проблем сравнения высоких и низких показателей с нормами.
- Объективную оценку следует проводить в соответствии с рекомендациями DSM-5, которые основаны на выявлении «легкого (mild NCD) или тяжелого (major NCD) когнитивного расстройства по отношению к предыдущему уровню в одной или нескольких когнитивных областях (комплексное внимание, исполнительная функция, обучение и память, язык, перцептивно-моторное или социальное познание)» [3].
- При проведении психологического тестирования необходимо объективно оценивать конкретные когнитивные области. Исследование не должно ограничиваться использованием только одного скринингового теста, такого как Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) или Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [7].

По данным литературы, краткие когнитивные тесты, такие как MoCA и MMSE, можно использовать для предоперационного скрининга исходных когнитивных нарушений и тем самым выявить пациентов с повышенным риском послеоперационных осложнений [6, 17]. Однако остается спорным вопрос их использования в послеоперационном периоде, например, для диагностики замедленного когнитивного восстановления, для чего необходимо исследование конкретных когнитивных областей [7, 3].

В рекомендациях DSM-5 или NIA-AA по объективным критериям не указаны отдельные психоло-

гические тесты и их количество, необходимое для составления программы тестирования [7].

Для представления результатов тестирования, которые могут быть выражены в баллах, секундах, процентах и др., удобнее всего использовать Z-счет, известный также как тест оценки стандартных отклонений. Это стандартизированный показатель, который является результатом преобразования необработанных («сырых») данных для облегчения их интерпретации [10, 15]. Однако Z-счет требует применения референсных значений среднего и стандартного отклонения по всем субтестам, входящим в программу тестирования. По данным той же рабочей группы, референсные значения могут быть рассчитаны на основании либо общей популяции, либо соответствующих контрольных групп. В этом случае важен сопоставимый возраст [7].

Цель исследования: определение оптимальных референсных значений психологических тестов для оценки результатов по Z-счету.

## Материалы и методы

Для разработки программы психологической оценки мы ориентировались на то, что она должна охватывать максимальное количество когнитивных доменов и при этом занимать не более 30 мин.

В целях создания комплекса тестов для программы психологического тестирования использованы субтесты из трех скрининговых программ: MMSE [8], MoCA [11] и КНОКС [2], а также тест Векслера [16] и классический тест Штруппа [14].

### Программа тестирования

1. Тест рисования часов (праксис): 10 баллов – норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время; 9 баллов – незначительные неточности в расположении стрелок; 8 баллов – более заметные ошибки в расположении стрелок; 7 баллов – стрелки показывают неправильное время; 6 баллов – стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком); 5 баллов – неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое; 4 балла – утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга; 3 балла – числа и циферблат не связаны друг с другом; 2 балла – больной пытается выполнить инструкцию, но безуспешно; 1 балл – больной не предпринимает никаких попыток выполнить инструкцию [5].

2. Устный счет (внимание):  $20 - 5 = 15$  (1 балл),  $21 - 7 = 14$  (1 балл),  $40 - 3 - 3 - 3 - 3 = 28$  (2 балла).

3. Оценка кратковременной памяти (память): попросить запомнить три коротких слова и назвать в конце тестирования (1 слово = 1 балл).

4. Последовательности (исполнительные функции): месяцы года в обратном порядке (1 балл), тест связывания чисел – часть А до 12 (2 балла) и часть Б до буквы Е (3 балла).

5. Тест Векслера (англ. Digit Symbol Substitution Test) для оценки зрительно-моторной ориентации и оперативной памяти. На выполнение теста испытуемому отводится 180 с. За это время пациент должен постараться без ошибок заполнить символами пустые клетки соответственно цифровому обозначению.

6. Классический тест Штруппа для оценки исполнительных функций и нейропластичности или когнитивной гибкости, т. е. способности нервной системы быстро адаптироваться к изменяющимся условиям среды. Тест Штруппа включает три стимульные карты: карту слов, напечатанных черной краской; карту цветов; карту слов, напечатанных шрифтом, не соответствующим значениям цветов. Пациенту предлагается последовательно прочитать названия цветов, напечатанных черным шрифтом, затем назвать цвета и прочитать названия цветов в карте, где цвет шрифта отличается от значения слова. Чем больше разница во времени чтения второй и третьей карт (Т3–Т2), тем более выражена когнитивная ригидность.

Стандартизированное значение Z рассчитывали для каждого пациента из обычного результата теста по следующей формуле [1, 12]:

$$Z = \frac{(x - \bar{X})}{SD}$$

где: x – результат обычного теста для конкретного пациента, X – среднее значение и SD – стандартное отклонение для данного теста, вычисленное из некоторой выборки.

Поиск оптимального референсного значения среднего и стандартного отклонения каждого теста проведен в два этапа. На первом выполнено психологическое тестирование с расчетом среднего и стандартного отклонения у здоровых добровольцев (аналог популяции) и пациентов, которые в последующем были прооперированы (аналог соответствующей контрольной возрастной группы). На втором этапе для выявления изменений субтестов у оперированных пациентов были использованы стандартные отклонения, вычисленные в группах здоровых добровольцев и пациентов до операции.

*Критерии включения для группы здоровых добровольцев:* возраст от 20 до 65 лет.

*Критерии невключения для группы здоровых добровольцев:* наличие психических и нейродегенеративных заболеваний; наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

*Критерии включения для группы оперированных пациентов:* пациенты старше 60 лет с различными заболеваниями, которым запланировано оперативное вмешательство продолжительностью более 4 ч в условиях общей комбинированной анестезии или сочетанной анестезии; ASA I–III; отсутствие психических заболеваний.

*Критерии невключения:* наличие психических заболеваний; отказ пациента от тестирования.

Распределение групп по возрасту и полу представлено в табл. 1.

**Таблица 1. Распределение групп по возрасту и полу**

*Table 1. Distribution of patients as per age and gender*

Признак	Здоровые добровольцы	Оперированные пациенты
Возраст	34 [28; 40]	70 [65,5; 73]
Пол М/Ж	12/18	21/23

*Статистический анализ.* Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего, стандартного отклонения, доверительного интервала. Для сравнения послеоперационных результатов тестов, полученных на основе стандартных отклонений здоровых добровольцев и оперированных пациентов, использован Sign Test.

## Результаты

На первом этапе рассчитаны стандартные отклонения и средние значения используемых субтестов при тестировании 30 здоровых добровольцев и 43 оперированных пациентов. Полученные данные приведены в табл. 2.

На втором этапе проведено послеоперационное тестирование пациентов с применением референсных стандартных отклонений, а также здоровых добровольцев. Полученные результаты представлены в табл. 3, из которой видно, что если для формирования показателя Z в качестве референсных значений использовать стандартные отклонения,

**Таблица 2. Стандартные отклонения и средние значения используемых субтестов**

*Table 2. Standard deviations and mean values of the used subtests*

Субтесты	Добровольцы		Пациенты до операции	
	среднее	SD (± 95%CI)	среднее	SD (± 95%CI)
Тест рисования часов	9,77	0,63 (0,5; 0,84)	8,68	1,41 (1,14; 1,85)
Устный счет	3,77	0,5 (0,4; 0,68)	3,62	0,92 (0,74; 1,21)
Кратковременная память	2,37	0,89 (0,71; 1,2)	1,65	1,01 (0,82; 1,33)
Последовательности (месяцы года в обратном порядке и тест связывания чисел А и Б)	5,37	0,96 (0,77; 1,3)	4,97	1,31 (1,06; 1,73)
Шифровка Векслера, балл/с	0,63	0,14 (0,11; 0,19)	0,32	0,11 (0,09; 0,15)
Словесно-цветовая интерференция (тест Штруппа), с	45,6	15,1 (12,1; 20,3)	91,5	40,6 (32,8; 53,5)

**Таблица 3.** Количество изменений тестов на 1 и 2 стандартных отклонения по сравнению с исходом, полученное при использовании референсных значений стандартных отклонений здоровых добровольцев и пациентов

**Table 3.** The number of test changes by 1 and 2 standard deviations compared to the outcome obtained using the reference values of the standard deviations of healthy volunteers and patients

Субтест	Изменение	Референсное SD	Референсное SD	Sign test
		добровольцы, n (%)	пациенты, n (%)	
Часы	Изменение на 1 SD	5 (11,6%)	6 (14,0%)	$p = 0,0009$
	Изменение на 2 SD	10 (23,3%)	4 (9,3%)	
Счет	Изменение на 1 SD	0	7 (16,3%)	$p = 0,0046$
	Изменение на 2 SD	9 (20,9%)	2 (4,7%)	
Память	Изменение на 1 SD	5 (11,6%)	5 (11,6%)	$p = 0,0009$
	Изменение на 2 SD	5 (11,6%)	0	
Последовательность	Изменение на 1 SD	4 (9,3%)	5 (11,6%)	$p = 0,0027$
	Изменение на 2 SD	7 (16,3%)	2 (4,7%)	
Векслер	Изменение на 1 SD	0	0	0
	Изменение на 2 SD	0	0	
Штрупп	Изменение на 1 SD	6 (14,0%)	0	$p = 0,008$
	Изменение на 2 SD	1 (2,3%)	0	

рассчитанные в группе пациентов, процент ухудшения результата повторного теста статистически значимо ниже, чем при использовании стандартных отклонений, полученных в группе здоровых добровольцев. Это касается всех используемых тестов, за исключением теста Векслера.

### Обсуждение

Так как тесты для оценки когнитивного статуса пациентов имеют разную размерность, то для сравнения результатов тестирования применена Z-оценка. Согласно данным литературы, Z-оценку можно проводить только после вычисления средних значений и стандартных отклонений в подходящей референсной группе [7, 10]. Соответственно, мы не стремились сравнить когнитивный статус здоровых людей и пациентов. Наша задача – вычисление стандартных отклонений субтестов для формирования референсных значений. При формировании показателя Z необходимо учитывать тот факт, что значения средних показателей тестов и их стандартных отклонений в различных возрастных группах разные. К сожалению, это различие носит нелинейный характер [15].

В исследовании выявлено увеличение стандартных отклонений и снижение средних значений в возрастной группе в ряде субтестов. Соответственно, использование результатов тестирования пациентов как референсной выборки приведет к занижению среднего показателя  $\bar{x}$  и большому разбросу значений и, таким образом, к увеличению SD, что и показано на тестах рисования часов, устном счете, кратковременной памяти, последовательностях и тесте Штруппа (табл. 2). Это крайне нежелательно, так как увеличение SD негативно повлияет на фиксацию изменений результатов при повторных тестированиях (после операции, через некоторое

время после операции), что и подтвердили наши исследования. При расчете Z-показателя с применением референсных значений стандартных отклонений, полученных в группе здоровых добровольцев, процент ухудшения результата повторного теста статистически значимо выше, чем при применении в формуле референсных значений, полученных в группе пациентов. То есть чем больше показатель SD, тем больше требуется изменение в повторных тестах у конкретного пациента для выявления легкой (1SD) или тяжелой (2 SD) когнитивной дисфункции.

Таким образом, использование в качестве референсных значений стандартных отклонений, рассчитанных в группе пациентов, может привести к возникновению ошибки II рода, то есть имеется вероятность не выявить когнитивную дисфункцию там, где она есть. При применении референсных значений, полученных в группе здоровых добровольцев, мы рискуем получить ошибку I рода, то есть найти послеоперационные отклонения когнитивной сферы там, где их нет. Оптимальным вариантом для расчета референсных значений для проведения Z-счета, по всей видимости, будет группа «здоровых» (или полностью скомпенсированных) добровольцев соответствующего возраста (для нашего случая от 60 лет и старше). Однако собрать достаточное число наблюдений, удовлетворяющее всем требованиям, на наш взгляд, проблематично.

По нашему мнению, в случае с когнитивными расстройствами лучше допустить ошибку I рода и начать реабилитационные мероприятия там, где они могут быть и не нужны, чем пропустить ментальные отклонения и не оказать помощь вовремя.

Отсутствие изменений в показателях теста Векслера при использовании различных референсных значений стандартного отклонения требует дальнейшего изучения.

**Выводы**

1. При проведении Z-оценки когнитивных тестов не рекомендуем использовать в качестве референсной выборки значения показателей  $\bar{x}$  и SD пациентов, так как это затруднит выявление различных степеней когнитивной дисфункции и приведет к возникновению статистической ошибки

II рода (то есть мы можем не выявить когнитивную дисфункцию там, где она есть).

2. В качестве референсных данных лучше использовать значения  $\bar{x}$  и SD, полученные в группе здоровых добровольцев, с осознанием возможности возникновения ошибки I рода (то есть найти послеоперационные отклонения когнитивной сферы там, где их нет).

**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. Мельник М. Основы прикладной статистики: Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат, 1983. - 416 с.
2. Тонконогий И. М. Краткое нейропсихологическое обследование когнитивной сферы. - М.: ПЕП СЭ, 2010. - 69 с.
3. Albert M. S., DeKosky S. T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* - 2011. - Vol. 7, № 3. - P. 270-279.
4. American Psychiatric Association (US). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. URL: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.
5. Chan S.P., Ip K. Y., Irwin M. G. Peri-operative optimisation of elderly and frail patients: a narrative review // *Anesthesia.* - 2019. - Vol. 74. - P. 80-89.
6. Culley D. J., Flaherty D., Reddy S. Preoperative cognitive stratification of older elective surgical patients: a cross-sectional study // *Anesth. Analg.* - 2016. - Vol. 123, № 1. - P. 186-192.
7. Daffner K. R., Gale S. A., Barrett A. M. Improving clinical cognitive testing. Report of the AAN Behavioral Neurology Section Workgroup // *Neurology.* - 2015. - Vol. 85, № 10. - P. 910-918.
8. Dastoor D. P., Schwartz G. Clock-drawing: An assessment technique in dementia // *J. Clin. Experiment. Gerontology.* - 1991. - Vol. 13, № 1-2. - P. 69-85.
9. DeVore G. R. Computing the Z score and centiles for cross-sectional analysis: a practical approach // *JUM.* - 2017. - Vol. 36, Is. 3. - P. 459-473.
10. Evered L., Silbert B., Knopman D. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery-2018 // *Br. J. Anaesth.* - 2018. - Vol. 121, № 5. - P. 1005-1012.
11. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr Res.* - 1975. - Vol. 12, № 3. - P. 189-198.
12. Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) // *Occupational Medicine.* - 2015. - Vol. 65, Is. 9. - P. 764-765.
13. Jaeger J. Digit symbol substitution test. The case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing // *J. Clin. Psychopharmacol.* - 2018. - Vol. 38, № 5. - P. 513-519.
14. Jensen A. R., Rohwer W. D. The Stroop Color-Word test: a review // *Acta Psychol.* - 1966. - Vol. 25, № 1. - P. 36-93.
15. Kornak J., Fields J., Kremers W. Nonlinear Z-score modeling for improved detection of cognitive abnormality // *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* - 2019. - Vol. 11. - P. 797-808.
16. Malek-Ahmadi M., Small B. J. COWAT, The Diagnostic Value of Controlled Oral Word Association Test-FAS and Category Fluency in Single-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* - 2012. - Vol. 32, № 4. - P. 235-240.
17. McKhann G., Knopman D., Chertkow H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* - 2011. - Vol. 7, № 3. - P. 263-269.

1. Melnik M. *Osnovy prikladnoy statistiki.* (Russ. ed.: Melnik M. Basics of applied statistics). Moscow, Energoatomizdat Publ., 1983, 416 p.
2. Tonkonogiy I.M. *Kratkoye neyropsikhologicheskoye obsledovaniye kognitivnoy sfery.* [ Brief neuropsychological examination of the cognitive functions]. Moscow, PER SE Publ., 2010, 69 p.
3. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. 270-279.
4. American Psychiatric Association (US). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington, American Psychiatric Publishing, 2013. Available: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.
5. Chan S.P., Ip K.Y., Irwin M.G. Peri-operative optimisation of elderly and frail patients: a narrative review. *Anesthesia*, 2019, vol. 74, pp. 80-89.
6. Culley D.J., Flaherty D., Reddy S. Preoperative cognitive stratification of older elective surgical patients: a cross-sectional study. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 123, no. 1, pp. 186-192.
7. Daffner K.R., Gale S.A., Barrett A.M. Improving clinical cognitive testing. Report of the AAN Behavioral Neurology Section Workgroup. *Neurology*, 2015, vol. 85, no. 10, pp. 910-918.
8. Dastoor D.P., Schwartz G. Clock-drawing: An assessment technique in dementia. *J. Clin. Experiment. Gerontology*, 1991, vol. 13, no. 1-2, pp. 69-85.
9. DeVore G.R. Computing the Z score and centiles for cross-sectional analysis: a practical approach. *JUM*, 2017, vol. 36, is. 3, pp. 459-473.
10. Evered L., Silbert B., Knopman D. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery-2018. *Br. J. Anaesth.*, 2018, vol. 121, no. 5, pp. 1005-1012.
11. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 1975, vol. 12, no. 3, pp. 189-198.
12. Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occupational Medicine*, 2015, vol. 65, is. 9, pp. 764-765.
13. Jaeger J. Digit symbol substitution test. The case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2018, vol. 38, no. 5, pp. 513-519.
14. Jensen A.R., Rohwer W.D. The Stroop Color-Word test: a review. *Acta Psychol.*, 1966, vol. 25, no. 1, pp. 36-93.
15. Kornak J., Fields J., Kremers W. Nonlinear Z-score modeling for improved detection of cognitive abnormality. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2019, vol. 11, pp. 797-808.
16. Malek-Ahmadi M., Small B.J. COWAT, The Diagnostic Value of Controlled Oral Word Association Test-FAS and Category Fluency in Single-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2012, vol. 32, no. 4, pp. 235-240.
17. McKhann G., Knopman D., Chertkow H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. 263-269.

18. 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. - P. 857-861.
19. Rudolph J. L., Marcantonio E. R. Postoperative delirium: acute change with long-term implications // *Anesth. Analg.* - 2011. - Vol. 112, № 5. - P. 1202-1211.
20. Rudolph J. L., Schreiber K. A., Culley D. J. et al. Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: A systematic review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2010. - Vol. 54, № 6. - P. 663-677.
18. 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, pp. 857-861.
19. Rudolph J.L., Marcantonio E.R. Postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth. Analg.*, 2011, vol. 112, no. 5, pp. 1202-1211.
20. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J. et al. Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: A systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2010, vol. 54, no. 6, pp. 663-677.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86.

**Субботин Валерий Вячеславович**

доктор медицинских наук,  
руководитель центра анестезиологии-реаниматологии.  
Тел.: +7 (495) 304-30-39.  
E-mail: Subbotin67@mail.ru

**Душин Иван Николаевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 1.  
E-mail: Ivan-dushin@mail.ru

**Камнев Сергей Анатольевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 1.  
E-mail: Korium1605@gmail.com

**Антипов Артем Юрьевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 1.  
E-mail: A\_antipov\_89@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123.

**Valery V. Subbotin**

Doctor of Mathematical Sciences,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Center.  
Phone: +7 (495) 304-30-39.  
Emai: Subbotin67@mail.ru

**Ivan N. Dushin**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.  
Emai: Ivan-dushin@mail.ru

**Sergey A. Kamnev**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.  
Emai: Korium1605@gmail.com

**Artem Yu. Antipov**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.  
Emai: A\_antipov\_89@mail.ru



# Острые отравления метадонном у детей: диагностика и лечение

М. А. УДАЛЬЦОВ<sup>1</sup>, К. В. ПШЕНИСНОВ<sup>2</sup>, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ<sup>2</sup>, В. А. КАЗИАХМЕДОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова» КЗ Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

**РЕЗЮМЕ** Отравления метадонном – одна из наиболее частых причин неблагоприятных исходов у детей.

**Цель:** изучить особенности течения и интенсивной терапии при отравлениях метадонном у детей.

**Материал и методы.** Обследовано 30 детей. Средний возраст 16 (15–17) лет. Длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 3 (1,5–4,0) сут.

**Результаты.** Наиболее частыми клиническими проявлениями отравлений метадонном были кома (40%), острая дыхательная недостаточность (70%), снижение температуры тела (57%) и миоз (100%). Индекс оксигенации при поступлении составил 4,5 у. е. У 37% пациентов имел место выраженный лактат-ацидоз. Объем инфузии в 1-е сут составил 143 (124–165) % от расчетной потребности в жидкости. Искусственная вентиляция легких потребовалась 21 (70%) ребенку. Установлена отрицательная корреляция между длительностью лечения в ОРИТ, оценками по шкале ком Глазго ( $R = -0,41; p < 0,05$ ), Глазго-Питтсбург ( $R = -0,52; p < 0,05$ ) и концентрацией мочевины в крови в 1-е сут ( $R = 0,44; p < 0,05$ ).

**Заключение.** Основными критериями, определяющими тяжесть состояния пациентов с острыми отравлениями метадонном, являются уровень угнетения сознания, наличие дыхательной и почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** отравление, метадон, дети, кома, острый респираторный дистресс, исход

**Для цитирования:** Удальцов М. А., Пшенисннов К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А. Острые отравления метадонном у детей: диагностика и лечение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 31-39. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39

## Acute methadone poisoning in children: diagnosis and treatment

M. A. UDALTSOV<sup>1</sup>, K. V. PSHENISNOV<sup>2</sup>, YU. S. ALEKSANDROVICH<sup>2</sup>, V. A. KAZIAKHMEDOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N. F. Filatov Children City Hospital no. 5, Saint-Petersburg Health Committee, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

**ABSTRACT** Methadone poisoning is one of the most common causes of unfavorable outcomes in children.

**The objective** is to identify specific parameters of the course and intensive care for methadone poisoning in children.

**Subjects and methods.** 30 children were examined. The average age made 16 (15–17) years. The duration of treatment in ICU was 3 (1.5–4.0) days.

**Results.** The most frequent clinical manifestations of methadone poisoning included coma (40%), acute respiratory failure (70%), low body temperature (57%), and myosis (100%). By the admission, the oxygenation index was 4.5 r.u. 37% of patients had pronounced lactate acidosis. On day 1, the volemic support made 143 (124–165)% of the estimated fluid demand. 21 (70%) children needed artificial pulmonary ventilation. The negative correlation was established between treatment duration in ICU, Glasgow coma scale ( $R = -0.41; p < 0.05$ ), Glasgow-Pittsburgh coma scale ( $R = -0.52; p < 0.05$ ) and urea concentration in blood within the first 24 hours ( $R = 0.44; p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The main criteria determining the severity of the state of patients with acute methadone poisoning include the level of depression of consciousness, the presence of acute respiratory and renal failure.

**Key words:** poisoning, methadone, children, coma, acute respiratory distress, outcome

**For citations:** Udaltsov M.A., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziaxmedov V.A. Acute methadone poisoning in children: diagnosis and treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 31-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39

*Для корреспонденции:*

Пшенисннов Константин Викторович  
E-mail: Psh\_k@mail.ru

*Correspondence:*

Konstantin V. Pshenisnov  
Email: Psh\_k@mail.ru

В настоящее время во всем мире отмечается рост нелегального использования метадона как лекарственного и наркотического средства, в связи с чем растет число пациентов с тяжелыми отравлениями этим синтетическим опиоидом. Злоупотребление метадонном приводит к развитию толерантности, психической, а затем и физической зависимости, при которой первичное влечение к наркотику дополняется вторичным влечением, обусловленным абстинентными симптомами [9].

Отравления метадонном являются потенциально опасными для жизни и могут стать причиной развития критических состояний и летального исхода [10, 11]. По данным Американской ассо-

циации токсикологических центров, за период с января 2000 г. по декабрь 2008 г. зарегистрировано 30 000 случаев употребления метадона, при этом 2 186 пациентов были в возрасте до 6 лет и 20 из них скончались [5].

Марсельским центром отравлений в период с апреля 2008 г. по апрель 2014 г. зарегистрировано 87 случаев непреднамеренных отравлений метадонном у детей в возрасте от 0 до 18 лет с пятью летальными исходами [19].

По мнению С. Ю. Мохначева и Е. В. Ширяевой (2007), злоупотребление метадонном – одна из самых тяжелых форм опиоидной зависимости с быстрым развитием симптомов, которая с трудом поддается

лечению [8]. Один из наиболее опасных для жизни эффектов метадона – аритмогенные свойства, которые могут стать причиной тяжелых жизнеугрожающих нарушений ритма сердца с развитием транзиторной ишемии миокарда или синдрома Такоубо [13]. Кроме этого, нельзя не отметить и такие негативные отдаленные последствия отравлений метадонном, как тугоухость [4].

Метадон (6-диметиламино-4,4-дифенил-3-гептанон) является синтетическим заменителем опиоидных алкалоидов (синтетическим опиоидом), который в 1937 г. был синтезирован в Германии из диметиламин-2-хлорпропана и дифенилацетонитрила в качестве заменителя морфина и получил название «долофин» (dolor-от англ. «боль», fin-от франц. «утолять»). Впоследствии для его получения стали использовать дифенилбутансульфоокислоту.

Являясь относительно дешевым и простым соединением для промышленного синтеза, он стал применяться в качестве замены более дорогого морфина для лечения интенсивной боли. Уже в 1940-х годах он был запущен в массовое производство под торговым названием «Амидон», главным преимуществом которого, в отличие от морфина, была способность проявлять свое действие даже при пероральном применении [4, 5].

После Второй мировой войны технология синтеза метадона стала доступной для других стран, и с 1954 г. препарат стал известен под названием «Метадон», а в 1964 г. сотрудники Рокфеллеровского института медицинских исследований V. Dole и M. Nyswander предложили использовать его для заместительной терапии героиновой наркомании. Кроме этого, метадон широко применяется в лечебной практике для лечения хронической боли у онкологических пациентов. Существует ряд доказательств того, что метадон играет существенную роль в купировании нейропатической боли злокачественного происхождения [18].

Несмотря на достаточно широкое применение метадона в зарубежной клинической практике для купирования боли, опыт его применения у детей крайне ограничен, а работы, посвященные изучению особенностей течения отравлений метадонном в педиатрической практике, носят единичный и описательный характер, при этом в отечественной литературе они вообще отсутствуют, что и послужило основанием для настоящего исследования.

Цель: изучить особенности клинико-лабораторного статуса и мероприятий интенсивной терапии у детей с отравлениями метадонном тяжелой степени.

## Материалы и методы

Обследовано 30 детей с острыми отравлениями метадонном тяжелой степени, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы № 5 им. Н. Ф. Филатова в период с 2013 по 2018 г. Средний возраст детей составил 16 (15–17) лет.

Максимальное количество отравлений метадонном было у детей подросткового возраста – 27 (90%), однако в исследование также вошли данные о 3 (10%) детях младше 3 лет, минимальный возраст составил 2 месяца жизни. Чаще всего отравления отмечались у мальчиков (70% против 30%). В 80% случаев метадон употребляли перорально, в остальных случаях (20%) – интраназально. Точная доза и состав токсиканта (рацемическая смесь, R-метадон) неизвестны, поскольку он применялся без назначения врача. Во всех случаях, кроме одного (со слов пострадавших), токсикант употребляли впервые.

Отравления чистым метадонном диагностированы у 21 (70%) ребенка, отравление несколькими токсикантами – в 30% случаев. Из них в 6,7% случаев выявлен тетрагидроканнабиол, в 13,3% – амфетамин, в 6,7% – этанол и в 3,3% случаев – комбинация 3,4-метилендиоксиамфетамина, альфа-пирролидинопентиофенона и тетрагидроканнабинола.

Среднее время от момента отравления до поступления в стационар составило 3,5 (1,5–9) ч. Длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) была равна 3 (1,5–4) сут, а в стационаре – 7,5 (5–10) сут. В 57% случаев длительность пребывания в ОРИТ не превышала 3 сут, а в стационаре – 10 (73%) сут.

Всем пациентам при поступлении проводили клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку газового состава и кислотно-основного состояния крови, клинический и биохимический анализы крови, исследование коагулограммы, токсико-химическое исследование мочи на наличие метаболитов метадона, количественная оценка концентрации токсиканта не выполнялась.

В дальнейшем все анализы проводили ежедневно. По показаниям выполняли инструментальные исследования: компьютерную томографию головного мозга, нейросонографию, рентгенограмму органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭКГ-мониторинг. При подозрении на аспирационный синдром проводили фибробронхоскопию.

Для оценки степени угнетения сознания использовали шкалы Глазго, Глазго-Питтсбург и FOUR. Для оценки степени выраженности полиорганной недостаточности применяли шкалы PEMOD и PELOD [1].

Для верификации диагноза «острый респираторный дистресс-синдром» рассчитывали индекс оксигенации.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Учитывая, что данные не соответствовали закону о нормальном распределении, сравнение значений количественных признаков двух независимых выборок выполнено с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение значений качественных переменных проводили попарно с помощью точного критерия Фишера. Для анализа связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена.

на. За критический уровень значимости принято значение  $p < 0,05$ . Данные анализа представлены в абсолютных значениях, процентах, в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей.

**Результаты исследования**

Средняя оценка по шкале Глазго при поступлении составила 11 (6–12) баллов, при этом у 12 (40%) пациентов она была менее 9 баллов, а у 3 (10%) – равна 3 баллам. На 3-и сут она составила 14 (13–15) баллов, при этом у 1 (3%) пациента она была равна 6 баллам, на 5–10-е сут – 15 баллов.

Оценка по шкале Глазго-Питтсбург при поступлении была равна 23 баллам (17–26), у 2 (20%) пациентов она была менее 14 баллов, на 3-и сут – 30 (27–32) баллов, на 5-е сут – 34 (32–35) балла, на 10-е сут – 35 баллов. Оценка уровня сознания по шкале FOUR при поступлении составила 10 (7–12) баллов. У 12 (40%) пациентов она была менее 8 баллов, что соответствовало коме. У 3 (20%) детей она была равна 2 баллам и у 1 (3%) составила 0 баллов. На 3-и сут средняя оценка была равна 15 (13–16) баллам, а на 5–10-е сут – 16 баллам.

Оценка по шкале PЕMOD при поступлении составила 2 (1–6) балла, на 3-и сут – 0 (0–1) баллов, на 5–10-е сут – 0 баллов. Вероятность смерти у 25 пациентов (83% случаев) составила < 10%, у 4 пациентов (13% случаев) < 20%, у 1 (3% случаев) – 22%. Оценка по шкале PЕLOD в 1-е сут была равна 2 (0–11), в последующем составила 0 баллов. Время от момента отравления до восстановления сознания составило 29 (20–56) ч. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть отравления, среднее время восстановления сознания у большинства детей составило всего лишь 28 (20,5–67,5) ч при условии максимально раннего поступления в стационар и адекватной терапии на догоспитальном этапе.

Наиболее частыми клиническими проявлениями отравлений метадонотом тяжелой степени были угнетение сознания до уровня комы (40%), острая дыхательная недостаточность (70%), снижение температуры тела (57%) и миоз, который выявлен в 100% случаев (табл. 1).

Следует отметить, что, хотя патогномичные симптомы при отравлении метадонотом отсутствуют, сочетание указанных признаков позволяет заподозрить острое отравление рассматриваемым токсином при комах неясного генеза и начать лечение, направленное на стабилизацию жизненно важных функций.

У 17 (57%) пациентов при поступлении отмечалось снижение температуры тела, средние показатели составили 36,5 (36,4–36,6) °С. Показатели SpO<sub>2</sub> при поступлении составили 94 (80–99) % на фоне проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

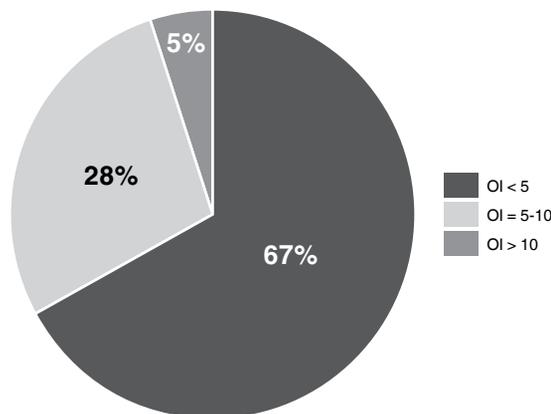
Среднее значение индекса оксигенации при поступлении было равно 4,5, причем у 2 (6,7%) детей – 8 и 10, что свидетельствовало о наличии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) средней

**Таблица 1.** Клинические проявления отравления метадонотом тяжелой степени при поступлении в стационар

*Table 1.* Clinical manifestations of severe methadone poisoning by the admission to hospital

Клинические проявления	Количество	
	абс.	%
Сопор, кома	12	40
Миоз	30	100
Мышечная гипотония	12	40
Снижение температуры тела	17	57
Аспирация желудочным содержимым	5	17
Острая дыхательная недостаточность	21	70
Отек головного мозга	1	3
Нарушение сердечно-сосудистой деятельности	1	3

степени тяжести, у 1 (3,3%) пациента достигло 17, что является абсолютным критерием ОРДС тяжелой степени (рис. 1).



**Рис. 1.** Показатели индекса оксигенации при поступлении

*Fig. 1.* Oxygenation index by the admission

Показатели клинико-лабораторного статуса представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание, что более чем у 35% пациентов имел место выраженный лактацидоз, свидетельствующий о перенесенной гипоксии тяжелой степени (рис. 2).

Среднее число тромбоцитов составило  $184 \times 10^9$ /л (152–238). Тенденция к тромбоцитопении отмечалась у 7 (23%) пациентов без проявления геморрагического синдрома с дальнейшим восстановлением без проведения терапии (рис. 3).

Кроме этого, при исследовании показателей коагулограммы отмечены уменьшение протромбинового индекса и увеличение международного нормализованного отношения. На фоне комплексной патогенетической терапии с применением гепатопротекторов выявлена нормализация показателей гемостаза.

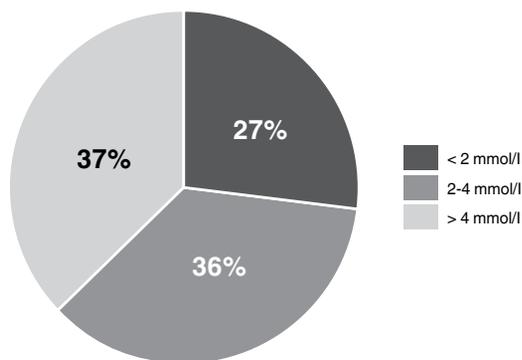
Увеличение ферментативной активности трансаминаз отмечалось через 24–36 ч после поступле-

**Таблица 2.** Показатели клиничко-лабораторного обследования

*Table 2.* Results of clinical and laboratory tests

Показатель	Поступление	3-и сут	5-е сут
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	11 (6–12)	14 (13–15) <sup>a</sup>	15 (14–15) <sup>6,а</sup>
Оценка по шкале Глазго-Питтсбург, баллы	23 (17–26)	30 (27–32) <sup>a</sup>	34 (32–35) <sup>6,а</sup>
Оценка по шкале FOUR, баллы	10 (7–12)	15 (13–16) <sup>a</sup>	16 (15–16) <sup>6,а</sup>
Оценка по шкале PELOD, баллы	2 (0–11)	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
Оценка по шкале REMOD, баллы	2 (1–6)	0 (0–1) <sup>a</sup>	0
Температура тела, °С	36,5 (36,4–36,6)	36,9 (36,6–37,5) <sup>a</sup>	36,7 (36,6–37,2) <sup>a</sup>
SpO <sub>2</sub> , %	92 (80–99)	99 (99–100) <sup>a</sup>	99 (96–100) <sup>a</sup>
СОЭ, мм/ч	5 (3–5)	7а (5–14)	20 (14–21) <sup>a</sup>
Количество тромбоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	272 (217–301)	176а (152–238)	200 (184–211)
pH	7,2 (7,1–7,3)	7,4а (7,38–7,45)	7,37в (7,36–7,44)
Концентрация лактата в крови, ммоль/л	3,1 (1,9–5,8)	1,3а (1,0–1,9)	1,4в (1,2–2,0)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	285 (250–333)	435а (330–476)	464в (457–476)
Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л	8,9 (6,7–11,9)	5,8а (5,4–6,6)	5,8в (5,6–6,1)
Концентрация альбумина в крови, г/л	43 (41,5–47,0)	35,5а (34,2–37,5)	35,5 (32,4–38,0)
КФК	250 (146–411)	423а (335–1 041)	629 (571–1 887)
МНО	1,19 (1,13–1,35)	1,33 (1,13–1,47)	1,31 (1,18–1,38)
Протромбиновый индекс, %	82 (69–95)	68,5 (58–94)	79 (64–93)
Фибриноген, г/л	3,2 (2,8–4)	6а (3,9–8,0)	9,6 (8,8–11,0)
Концентрация билирубина в крови,	8,5 (5,4–14,9)	17,5а (13,0–34,7)	15,2 (12,6–26,4)
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	19,5 (13–28)	20,8 (14–54)	33,1 (20,0–49,8)
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	35 (27–61)	37,8 (25–69)	52,7 (33–85)

*Примечание:* <sup>a</sup> – различия статистически значимы по сравнению с 1-ми сут ( $p < 0,05$ ); <sup>6</sup> – различия статистически значимы по сравнению с 3-ми сут ( $p < 0,05$ ); <sup>в</sup> – различия статистически значимы по сравнению с 1-ми сут ( $p < 0,05$ )

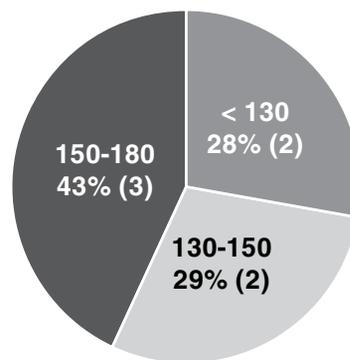


**Рис. 2.** Концентрация лактата при поступлении  
*Fig. 2.* Lactate concentration by the admission

ния, при этом показатели в динамике постепенно увеличивались с максимальным пиком на 3-и сут, что было обусловлено токсическим поражением печени.

Мероприятия интенсивной терапии включали волемическую и респираторную поддержку, удаление токсиканта и симптоматическую терапию.

Объем волемической нагрузки в 1-е сут был равен 3 440 (3 120–3 960) мл, что составило 143 (124–165) % от расчетной потребности в жидкости. Суточный гидробаланс составил 86 (66–106) % от введенного объема, почасовой темп диуреза был



**Рис. 3.** Количество тромбоцитов при отравлениях метадонном тяжелой степени  
*Fig. 3.* Thrombocyte levels in severe methadone poisoning

равен 2,1 (1,4–2,6) мл · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>. В последующие сутки жидкость вводили в объеме расчетной потребности. Проведение инфузионной терапии в режиме гипергидратации сразу после поступления в ОРИТ было направлено на улучшение системного кровотока и максимально быструю элиминацию метаболитов метадона из организма ребенка.

Гемодинамические нарушения при поступлении отмечены только у 1 пациента в виде развития асистолии, были проведены реанимационные мероприятия с восстановлением синусового

ритма, в последующем с благоприятным исходом без неврологических осложнений. Среднее артериальное давление при поступлении составило 84 (77–93) мм рт. ст. Инотропную и вазопрессорную поддержку не применяли.

Инвазивную ИВЛ проводили 21 (70%) ребенку. Средняя длительность ИВЛ составила 54 ч. В 93,3% случаев использовали синхронизированную перемежающуюся принудительную ИВЛ (SIMV). Фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси не превышала 0,38 (0,3–0,4);  $V_t = 7$  (6–8) мл/кг,  $PEEP = 5$  (3–5) см  $H_2O$ ,  $PIP = 14$  (12–14) см  $H_2O$ . Экстубацию выполняли после восстановления адекватного самостоятельного дыхания. У 12 (40%) детей она была выполнена через 19,5 (13–22) ч, у 8 (26,7%) через 54 (52–60) ч и у 1 (3,3%) ребенка через 150 ч.

Осложненное течение острых отравлений метадонном тяжелой степени имело место у 21 (70%) пациента. Наиболее частыми осложнениями были аспирационный синдром и пневмония, которые диагностированы у 5 (23,8%) детей (табл. 3). Синдром позиционного сдавления был диагностирован всего лишь в одном случае.

**Таблица 3. Осложнения при отравлениях метадонном тяжелой степени**

**Table 3. Complications in severe methadone poisoning**

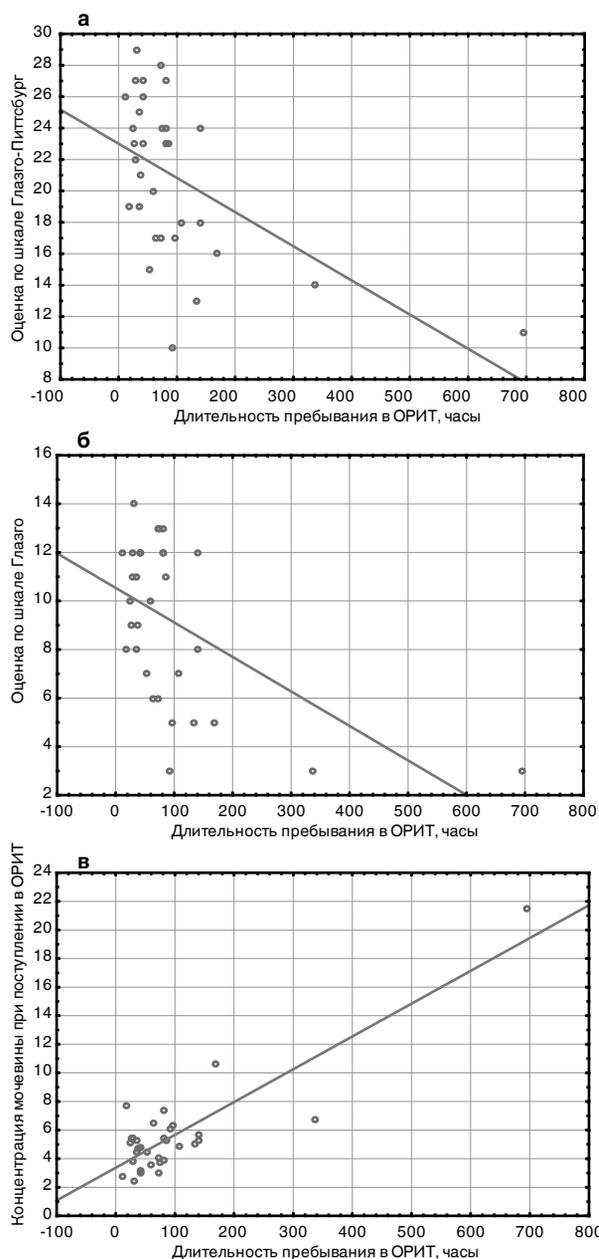
Осложнение	Количество	
	абс.	%
Аспирация желудочным содержимым	5	16
Пневмония	4	13
Пневмоторакс, пневмомедиастинум	1	3
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	2	7
Отек головного мозга	1	3
Токсические поражения печени	9	30
Острая почечная недостаточность	1	3
Синдром позиционного сдавления	1	3

У 27 (90%) детей исходы отравления были благоприятными, в 1 (3,3%) случае у ребенка развилась энцефалопатия смешанного генеза. Летальные исходы были лишь у 2 (6,7%) пациентов, при этом они были обусловлены прогрессированием острой сердечной и почечной недостаточности в соматогенную фазу отравления.

В большинстве случаев пациенты поступали в стационар в ближайшие 6 ч после отравления, однако в ряде случаев в более поздние сроки, что ассоциировалось с неблагоприятным исходом заболевания. В частности, установлена положительная корреляционная зависимость между временем экспозиции токсиканта и оценкой по шкале ком Глазго в 1-е сут ( $R = 0,5; p < 0,05$ ).

Длительность терапии в ОРИТ определялась степенью поражения центральной нервной системы и почек, что подтверждалось наличием корреляционных зависимостей между сроками лечения в ОРИТ,

оценками по шкале ком Глазго ( $R = -0,41; p < 0,05$ ), Глазго-Питтсбург ( $R = -0,52; p < 0,05$ ) и концентрацией мочевины в крови ( $R = 0,44; p < 0,05$ ). Графики рассеяния, демонстрирующие указанные корреляционные зависимости, представлены на рис. 4.



**Рис. 4. Зависимость между длительностью терапии в ОРИТ и клинико-лабораторным статусом пациента**

а) оценка по шкале Глазго-Питтсбург и длительность лечения в ОРИТ; б) оценка по шкале ком Глазго и длительность лечения в ОРИТ; в) концентрация мочевины при поступлении и длительность лечения в ОРИТ

**Fig. 4. Correlation between duration of treatment in ICU and clinical laboratory status of the patient**

а) Assessment as per Glasgow-Pittsburgh scale and duration of treatment in ICU; б) Assessment as per Glasgow coma scale and duration of treatment in ICU; в) Urea level by the admission and duration of treatment in ICU

## Обсуждение результатов

Отравления ядовитыми средствами и лекарственными препаратами являются одной из наиболее серьезных проблем в интенсивной терапии у детей, поскольку рассматриваемые жизнеугрожающие состояния наиболее часто являются причиной угнетения сознания и развития синдрома полиорганной дисфункции как в токсикогенную, так и в соматическую фазу отравления [14, 23].

А. Hosseininasab et al. продемонстрировали, что одним из основных предрасполагающих факторов к отравлению метадон у детей является наличие в их окружении кого-либо из взрослых, страдающих наркотической зависимостью, при этом уровень образования родителей не имеет решающего значения [15]. Они установили, что наиболее часто отравления метадон у детей встречаются в возрасте  $3,9 \pm 2,4$  года, при этом практически в 60% случаев отменяются у мальчиков. Авторы полагают, что чаще всего метадон попадает в организм ребенка случайно. Однако в нашем исследовании продемонстрировано, что чаще всего отравления метадон встречаются у подростков; при этом в 80% случаев его употребляют перорально вместе с другими депримирующими веществами с целью получения наркотического эффекта. Отравления у детей младше 3 лет крайне редки и чаще всего обусловлены его поступлением в организм ребенка на фоне грудного вскармливания или случайно. В частности, в нашей практике был случай отравления метадон ребенка двух месяцев, который получал грудное молоко от матери, страдающей наркоманией. Нередко отравления метадон являются и следствием длительной терапии с целью устранения длительно сохраняющейся интенсивной боли и лечения абстинентного синдрома у новорожденных, хотя в нашем отделении такие случаи отсутствовали [14, 20].

Особого внимания заслуживает диагностика и дифференциальная диагностика острых отравлений метадон у детей. К сожалению, в большинстве случаев имеющаяся клиничко-лабораторная симптоматика является неспецифичной и не позволяет с высокой долей вероятности говорить о наличии отравления именно этим токсическим веществом, поскольку патогномичные симптомы в данном случае отсутствуют [12, 16, 17, 22]. Наиболее частыми причинами поступления детей в стационар были внезапное угнетение сознания и расстройства дыхания, которые в отдельных случаях могут стать причиной остановки кровообращения. В нашем исследовании сердечно-легочную реанимацию на догоспитальном этапе проводили 2 пациентам. Следует отметить, что именно развитие синдрома полиорганной недостаточности в постреанимационном периоде является основным фактором, определяющим высокую вероятность неблагоприятного исхода [12, 16].

Нами установлено, что чаще всего при поступлении у детей с отравлениями метадон тяжелой степени отмечаются угнетение сознания до уровня

комы, острая дыхательная недостаточность, снижение температуры тела и миоз. Именно наличие указанных признаков позволяет заподозрить отравление метадон и начать целенаправленную патогенетическую и симптоматическую терапию. У 10% детей отмечались признаки ОРДС средней и тяжелой степени на фоне перенесенной смешанной гипоксии тяжелой степени, что подтверждается наличием выраженного лактат-ацидоза, который имел место более чем в 35% случаев. Одними из наиболее частых клинических проявлений при отравлении метадон являются тромбоцитопения, наличие гипокоагуляции тяжелой степени по данным коагулограммы и увеличение ферментативной активности печеночных ферментов в соматогенную фазу отравления, что является маркером перенесенной гипоксии и тяжелого поражения печени в структуре синдрома полиорганной дисфункции.

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, посвященных изучению клинических проявлений острых отравлений метадон у детей [12, 16, 17, 22]. Р. Kashani et al. продемонстрировали, что миоз отмечается более чем в 70% случаев, а нарушения дыхания, сопровождающиеся развитием выраженного цианоза, встречаются приблизительно в 30% случаев отравлений метадон [17]. S. Jabbehdari et al. среди наиболее частых клинических находок при отравлениях метадон у детей отмечали сонливость (75%), миоз (68%), рвоту (61%), частое поверхностное дыхание (57%) и апноэ (40%). По данным лабораторных и инструментальных исследований, в 69% случаев отмечался ацидоз и более чем в 55% – лейкоцитоз. Одним из наиболее значимых клинических проявлений было и увеличение интервала QT по данным электрокардиографии, которое встречалось в 23,8% случаев [16]. М. R. Sharif et al. (2015) в большинстве случаев выявляли при поступлении сонливость (91,4%), миоз (75,9%), рвоту (69,0%), неэффективное дыхание (62,1%), апноэ (53,4%), цианоз (43,1%), судороги (8,6%), атаксию (6,9%) и делирий (3,4%) [22].

Таким образом, угнетение сознания в сочетании с миозом и тяжелыми расстройствами дыхания являются наиболее частыми клиническими проявлениями тяжелых отравлений метадон, что необходимо учитывать при оказании помощи детям, поступающим в стационар по экстренным показаниям. Нельзя не отметить и то, что ранняя диагностика и адекватная патогенетическая терапия позволяют значительно улучшить исходы заболевания, что подтверждается работами других авторов [12, 16].

Мероприятия интенсивной терапии при отравлениях метадон тяжелой степени у детей должны обязательно включать респираторную и волемическую поддержку, удаление токсиканта и симптоматическое лечение [2, 7]. В нашем исследовании продемонстрировано, что инфузионная терапия в режиме гипергидратации (125–150% от расчетной потребности в жидкости) является эффективной и безопасной терапевтической стратегией, позволяющей устранить яв-

ления системной гипоперфузии и максимально быстро удалить метаболиты метадона из организма ребенка.

Применение инотропных и вазопрессорных препаратов при отравлениях метадоном у детей требуется крайне редко и, как правило, необходимо у пациентов с синдромом полиорганной дисфункции, перенесших сердечно-легочную реанимацию на догоспитальном этапе.

Проведение инвазивной ИВЛ является обязательным элементом лечения отравлений метадоном тяжелой степени, особенно если пациент перенес тяжелую гипоксию, находится в коме и у него есть проявления ОРДС средней или тяжелой степени. Однако следует помнить, что длительная неоправданная ИВЛ может стать причиной развития различных, в том числе и инфекционных осложнений, поэтому сразу после восстановления адекватного самостоятельного дыхания пациент должен быть экстубирован. При необходимости длительной ИВЛ следует использовать протективные режимы респираторной поддержки.

Рутинное применение налоксона в качестве антидота метадона при тяжелых отравлениях мы считаем неоправданным, поскольку он обладает кратковременным эффектом и сразу после его отмены возможно прогрессирование клинической симптоматики отравления. Учитывая, что метадон имеет длительный период полувыведения (около 55 ч при однократном приеме), требуется длительное назначение налоксона, однако его максимальный терапевтический эффект будет достигнут только после полной элиминации метаболитов метадона из организма ребенка [16]. Обсуждая эффективность и безопасность применения налоксона при отравлениях метадоном у детей, нельзя не отметить и результаты исследования S. H. R. Shakeri et al., где было показано, что после введения налоксона отмечаются такие побочные эффекты, как головная боль (45%), тошнота (20%), ажитация (20%), боли в животе (20%) и др. В 10% случаев отмечались панические атаки, обусловленные страхом близкой смерти [21]. О побочных эффектах налоксона и его низкой терапевтической эффективности, особенно при использовании на догоспитальном этапе, свидетельствуют работы отечественных авторов. В частности, Г. А. Ливанов и др. (2017) отметили, что при использовании метадона возможны такие побочные эффекты, как расстройства гемодинамики, гипотермия, увеличение потребности в кислороде и повторное угнетение дыхания в связи с коротким периодом полувыведения препарата. Кроме этого, после применения налоксона могут развиваться ОРДС, артериальная гипертония и аритмии [6]. Поэтому мы полагаем, что применение налоксона, особенно на фоне тяжелой гипоксии, категорически противопоказано на догоспитальном этапе и может использоваться как адьювантная терапия в условиях специализированного ОРИТ, поскольку необходимо его длительное

введение, при этом максимальный терапевтический эффект отмечается только после практически полной элиминации токсиканта из организма.

Одними из наиболее частых осложнений острых отравлений метадоном у детей были аспирационный синдром и пневмония, которые отмечены в 23,8% случаев, что полностью сопоставимо и с результатами других исследователей [12]. Хотя в нашем исследовании синдром позиционного сдавления был диагностирован всего лишь в одном случае, во взрослой практике он встречается намного чаще [11].

В большинстве случаев исходы острых отравлений метадоном у детей при своевременной и адекватно оказанной помощи благоприятные, летальные исходы отмечаются лишь у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности, перенесших реанимационные мероприятия на догоспитальном этапе и нуждающихся в длительной ИВЛ. Аналогичные результаты были получены и Н. Vazmatoun et al., которые продемонстрировали, что наличие судорог, цианоза, рвоты и выраженной артериальной гипотензии на ранних стадиях отравления сопряжено с необходимостью длительной ИВЛ и неблагоприятным исходом. Риск летального исхода наиболее высок при длительной гипоксии и смерти мозга, которые при отравлениях метадоном у детей встречаются достаточно редко [12].

Мы полагаем, что наиболее частой причиной остановки кровообращения на догоспитальном этапе являются не только респираторные нарушения, но и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца на фоне угнетения сознания, которые приводят к необратимому повреждению миокарда и головного мозга, что подтверждается и данными других авторов [3, 13].

Максимально ранняя, адекватная, патогенетически обоснованная терапия позволяет значительно улучшить исход и минимизировать частоту осложнений и фатальных исходов отравлений метадоном у детей [9].

## Выводы

1. Основными критериями, определяющими тяжесть состояния пациентов с острыми отравлениями метадоном тяжелой степени, являются уровень угнетения сознания и наличие острой дыхательной и почечной недостаточности, которые и определяют исход.

2. Лечение тяжелых форм острых отравлений метадоном должно включать следующий комплекс мер: респираторную поддержку, элиминацию токсиканта, инфузионную терапию в режиме гипергидратации в 1-е сут (при отсутствии признаков отека головного мозга и легких) с последующим переходом на расчетную потребность и использование препаратов, уменьшающих тяжесть метаболических расстройств, связанных с развитием гипоксии.

**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. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 320 с.
2. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Гордеев В. И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. – СПб.: Н-Л, 2014. – 976 с.
3. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Успенский Ю. П. и др. Синдром Такоцубо: клиника, диагностика, лечение, прогноз // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. – III (XX). – С. 44-49.
4. Колесников А. Н., Кучеренко Е. А., Титова А. Н. и др. Описание клинических случаев проявления тугоухости, как нового симптома отравления метадонном // Донецк: Университетская Клиника. – 2017. – Т. 1, № 3. – С. 102-106.
5. Ливанов Г. А., Лоладзе А. Т., Батоцыренов Б. В. и др. Острые отравления метадонном (дольфином) (обзор) // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 48-63.
6. Ливанов Г. А., Лоладзе А. Т., Лодягин А. Н. и др. Сравнительная оценка влияния налоксона и метаболического антигипоксанта цитофлавина на клиническое течение и динамику показателей кислородотранспортных систем у больных с острыми тяжелыми отравлениями метадонном // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 6. – С. 30-33.
7. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Педиатрическая клиническая токсикология. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. – 253 с.
8. Мохначев С. Ю., Ширяева Е. В. Зависимость от метадона // Наркология. – 2007. – № 4. – С. 50-56.
9. Сиволап Ю. П., Савченков В. А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
10. Удальцов М. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. и др. Острое отравление метадонном у ребенка грудного возраста // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 93-99.
11. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – 1048 с.
12. Bazmamoun H., Fayyazi A., Khajeh A. et al. A Study of methadone-poisoned children referred to Hamadan's Besat Hospital // Iran. J. Child Neurol. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 34-37.
13. Dehghani K., Shojaie M., Pourdavood A. H. et al. Stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome) following accidental methadone poisoning; report of two pediatric cases // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. e22.
14. George M., Kitzmiller J.P., Ewald M.B. et al. Methadone toxicity and possible induction and enhanced elimination in a premature neonate // J. Med. Toxicol. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 432-435.
15. Hosseininasab A., Vahidi A., Bagheri-Charouk F. Predisposing factors for methadone poisoning in children hospitalized at Kerman Afzalipour Hospital, Iran // Addict Health. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 61-66.
16. Jabbehdari S., Farnaghi F., Shariatmadari S. F. et al. Accidental children poisoning with methadone: an Iranian pediatric sectional study // Iran. J. Child Neurol. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 32-34.
17. Kashani P., Safari S., Hatamabadi H. et al. Characteristics of methadone intoxicated children presenting to emergency department; a cross sectional study // Emerg (Tehran). – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. e80.
18. Mercadante S., Casuccio A., Fulfaro F. et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19, № 11. – P. 2898-2904.
19. Picot C., Glaizal M., Courne M. A. et al. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008 // Clin. Toxicol. (Phila). – 2015. – Vol. 53, № 8. – P. 819-822.
20. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain // JAMA Intern. Med. – 2015. – Vol. 175, № 3. – P. 420-427.
21. Shakeri S.H.R., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. Safety of naloxone in opioid-naïve methadone intoxicated patients; a case series study // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e16.
22. Sharif M.R., Nouri S. Clinical signs and symptoms and laboratory findings of methadone poisoning in children // Iran. J. Pediatr. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. e176.
23. Tiong S.C., Chieng J.S.L., Khoo H.W. et al. Methadone-induced toxic encephalopathy in pediatric patients: two case reports // J. Radiol. Case Rep. – 2019. – Vol. 13, № 5. – P. 1-9.
1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. *Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy*. [Assessment and prognostic scales in critical medicine]. 3rd ed., suppl. and amend., St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2015, 320 p.
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. *Intensivnaya terapiya kriticheskikh sostoyaniy u detey*. [Intensive care of critical states in children]. St. Petersburg, N-L Publ., 2014, 976 p.
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Uspenskiy Yu.P. et al. Takotsubo syndrome: clinical features, diagnosis, treatment, prognosis. *Dnevnik Kazanskoj Meditsinskoy Shkoly*, 2019, III (XX), pp. 44-49. (In Russ.)
4. Kolesnikov A.N., Kucherenko E.A., Titova A.N. et al. Description of clinical cases of hearing loss as a new symptom of poisoning with methadone. *Donetsk, Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 1, no. 3, pp. 102-106. (In Russ.)
5. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V. et al. Acute poisoning with methadone (dolphin) (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 48-63. (In Russ.)
6. Livanov G.A., Loladze A.T., Lodyagin A.N. et al. Comparative assessment of the effects of naloxone and antihypoxant cytoflavine on the clinical course and dynamics of oxygen transport indices in patients with heavy acute methadone intoxication. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2017, vol. 80, no. 6, pp. 30-33. (In Russ.)
7. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. *Pediatricheskaya klinicheskaya toksikologiya*. [Pediatric clinical toxicology]. Rostov-on-Don, Feniks Publ., 2013, 253 p.
8. Mokhnachev S.Yu., Shiryayeva E.V. Methadone dependence. *Narkologiya*, 2007, no. 4, pp. 50-56. (In Russ.)
9. Sivolap Yu.P., Savchenkov V.A. *Zloupotrebleniye opioidami i opioidnaya zavisimost*. [Opioid abuse and opioid dependence]. Moscow, Meditsina Publ., 2005, 304 p.
10. Udaltsov M.A., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. et al. Acute poisoning with methadone in the infant. *Pediatr*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 93-99. (In Russ.)
11. Ellenhorn M. J. *Meditsinskaya toksikologiya: diagnostika i lechenie otravleniy u cheloveka*. (Russ. ed.: Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning). Moscow, Meditsina Publ., 2003, vol. 1, 1048 p.
12. Bazmamoun H., Fayyazi A., Khajeh A. et al. A Study of methadone-poisoned children referred to Hamadan's Besat Hospital. *Iran. J. Child Neurol.*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 34-37.
13. Dehghani K., Shojaie M., Pourdavood A.H. et al. Stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome) following accidental methadone poisoning; report of two pediatric cases. *Arch. Acad. Emerg. Med.*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. e22.
14. George M., Kitzmiller J.P., Ewald M.B. et al. Methadone toxicity and possible induction and enhanced elimination in a premature neonate. *J. Med. Toxicol.*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 432-435.
15. Hosseininasab A., Vahidi A., Bagheri-Charouk F. Predisposing factors for methadone poisoning in children hospitalized at Kerman Afzalipour Hospital, Iran. *Addict Health*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 61-66.
16. Jabbehdari S., Farnaghi F., Shariatmadari S.F. et al. Accidental children poisoning with methadone: an Iranian pediatric sectional study. *Iran. J. Child Neurol.*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 32-34.
17. Kashani P., Safari S., Hatamabadi H. et al. Characteristics of methadone intoxicated children presenting to emergency department; a cross sectional study. *Emerg. (Tehran)*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. e80.
18. Mercadante S., Casuccio A., Fulfaro F. et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J. Clin. Oncol.*, 2001, vol. 19, no. 11, pp. 2898-2904.
19. Picot C., Glaizal M., Courne M.A. et al. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2015, vol. 53, no. 8, pp. 819-822.
20. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T. et al. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Intern. Med.*, 2015, vol. 175, no. 3, pp. 420-427.
21. Shakeri S.H.R., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. Safety of naloxone in opioid-naïve methadone intoxicated patients; a case series study. *Arch. Acad. Emerg. Med.*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. e16.
22. Sharif M.R., Nouri S. Clinical signs and symptoms and laboratory findings of methadone poisoning in children. *Iran. J. Pediatr.*, 2015, vol. 25, no. 1, pp. e176.
23. Tiong S.C., Chieng J.S.L., Khoo H.W. et al. Methadone-induced toxic encephalopathy in pediatric patients: two case reports. *J. Radiol. Case Rep.*, 2019, vol. 13, no. 5, pp. 1-9.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5  
им. Н. Ф. Филатова» КЗ Санкт-Петербурга,  
192289, Санкт-Петербург, Бухарестская ул., д. 134.

**Удальцов Максим Андреевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реаниматологии.

**Казиахмедов Виталий Анварович**

кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии.

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

**Пшениснов Константин Викторович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии  
факультета послевузовского и дополнительного  
профессионального образования.

**Александрович Юрий Станиславович**

доктор медицинских наук, профессор, проректор  
по послевузовскому, дополнительному профессиональному  
образованию и региональному развитию здравоохранения,  
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии  
и неотложной педиатрии факультета послевузовского  
и дополнительного профессионального образования.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

N. F. Filatov Children City Hospital no. 5,  
Saint-Petersburg Health Committee,  
134, Bukharestskaya St., St. Petersburg, 192289.

**Maksim A. Udaltsov**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.

**Vitaliy A. Kaziakhmedov**

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

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

**Konstantin V. Pshenisnov**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics  
Department within Post-Graduate and Continuing Professional  
Development Faculty.

**Yury S. Aleksandrovich**

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



# Трансфузия свежезамороженной плазмы у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы

А. И. БАРАНИЧ, А. А. СЫЧЕВ, Н. Е. ЗАХАРОВА, И. А. САВИН, А. В. ОШОРОВ, А. А. ПОЛУПАН, Я. А. ЛАТЫШЕВ, А. А. ПОТАПОВ

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

РЕЗЮМЕ

Коагулопатия, ассоциированная с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), признана одним из факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЧМТ.

**Цель исследования:** уточнение показаний к переливанию свежезамороженной плазмы (СЗП) в остром периоде ЧМТ.

**Материалы и методы:** в ретроспективно-проспективное обсервационное исследование включено 160 пациентов 18–59 лет с изолированной ЧМТ в первые 48 ч после травмы. Пациенты оценены по шкале комы Глазго (ШКГ), выделены две исследуемые группы: первая – ШКГ ≤ 8 баллов, вторая – ШКГ ≥ 9 баллов. Всем пациентам проведены анализы стандартной коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена). У 42 – дополнительно выполнялась тромбоэластометрия. Оценены особенности трансфузии СЗП и исходы травмы.

**Результаты:** согласно стандартной коагулограмме, гипокоагуляция выявлена у 50,6% пациентов, согласно тромбоэластометрии – в 22,7% случаев. Чаще СЗП использовали при тяжелой ЧМТ (83%) при снижении протромбинового индекса.

**Заключение:** у пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ предпочтительна минимизация использования СЗП, изолированное снижение ПТИ не должно являться триггером к трансфузии СЗП.

**Ключевые слова:** ЧМТ-ассоциированная коагулопатия, черепно-мозговая травма, гемостаз, свежезамороженная плазма

**Для цитирования:** Баранич А. И., Сычев А. А., Захарова Н. Е., Савин И. А., Ошоров А. В., Полупан А. А., Латышев Я. А., Потопов А. А. Трансфузия свежезамороженной плазмы у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 40-46. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-40-46

## Fresh frozen plasma transfusion in the acute period of isolated traumatic brain injury

A. I. BARANICH, A. A. SYCHEV, N. E. ZAKHAROVA, I. A. SAVIN, A. V. OSHOROV, A. A. POLUPAN, YA. A. LATYSHEV, A. A. POTAPOV

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

ABSTRACT

Coagulopathy associated with traumatic brain injury (TBI) is recognized as one of the risk factors for poor outcome in patients with TBI, however, the safety of using fresh frozen plasma (FFP) is not fully understood.

**The objective of the study:** to identify the indications for FFP transfusion in the acute period of TBI.

**Subjects and methods:** a retrospective-prospective observational study included 160 patients aged 18-59 years with isolated TBI in the first 48 hours after injury. Patients were assessed by Glasgow Coma Scale (GCS); patients were divided into two study groups: Group 1 – GCS ≤ 8 points, Group 2 – GCS ≥ 9 points. All patients underwent hemostatic assessment with standard clotting tests (activated partial thromboplastin time, prothrombin ratio, fibrinogen blood level). In 42 patients, additional thromboelastometry was performed. Specific parameters of FFP transfusion and trauma outcomes were assessed.

**Results:** according to clotting tests, hypocoagulation was detected in 50.6% of patients; according to thromboelastometry – in 22.7%. FFP was used more often in severe TBI (83%) with a decrease in prothrombin ratio (PR). However, FFP transfusion is associated with an unfavorable outcome: in the case of transfusion, a greater number of deaths and vegetative states were recorded in patients with severe TBI.

**Conclusion:** in patients in the acute period of isolated TBI, it is preferable to minimize the use of FFP; an isolated decrease in PR should not be a trigger for FFP transfusion.

**Key words:** TBI-associated coagulopathy, traumatic brain injury, traumatic brain injury, hemostasis, fresh frozen plasma

**For citations:** Baranich A. I., Sychev A. A., Zakharova N. E., Savin I. A., Oshorov A. V., Polupan A. A., Latyshev Ya. A., Potapov A. A. Fresh frozen plasma transfusion in the acute period of isolated traumatic brain injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 40-46. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-40-46

Для корреспонденции:

Баранич Анастасия Ивановна  
E-mail: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)

Correspondence:

Anastasia I. Baranich  
Email: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)

Коагулопатия, ассоциированная с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), признана одним из значимых факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЧМТ [13, 14]. Рядом исследований демонстрируется связь между наличием у пациента с ЧМТ нарушений гемостаза и возникновением вторичных повреждений головного мозга (ГМ), визуализированных по данным контрольной компьютерной томографии. В то же время в ряде работ показано, что ЧМТ также независимо ассоциирована с повы-

шением риска развития ишемического инсульта, что связано с возникновением микротромбов [2, 8]. Механизм их формирования остается спорным, однако основной гипотезой служит системная или локальная гиперкоагуляция, связанная непосредственно с повреждением ГМ.

В первых работах, посвященных исследованию свертывающей системы при ЧМТ, нарушения гемостаза объясняли развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом).

Однако в настоящее время общепринятыми гипотезами патогенеза коагулопатии являются изменения местной и системной коагуляции, связанные с высвобождением тканевого фактора, развитием системного воспалительного ответа, тромбоцитопатией, а также активацией протеина С, связанной с гипоперфузией [1].

В настоящее время отсутствует точное определение коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ [1, 16], в связи с чем нет и единого подхода к терапии данного состояния. Целесообразность применения свежезамороженной плазмы (СЗП) в остром периоде ЧМТ также является предметом дискуссий: в то время как раннее эмпирическое использование СЗП является одним из ключевых аспектов терапии тяжелой сочетанной травмы, ее применение у пациентов с изолированной ЧМТ изучено не до конца.

Цель исследования: уточнение особенностей использования СЗП в остром периоде изолированной ЧМТ.

### Материалы и методы

Обсервационное исследование выполнено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко и носило смешанный ретроспективно-проспективный характер. В ретроспективную часть работы включено 118 пациентов, госпитализированных с 2008 по 2017 г. У них оценены изменения гемостаза согласно показателям стандартной коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрации фибриногена и уровня тромбоцитов. В проспективную часть исследования включено 42 пациента, госпитализированных с 2017 по 2019 г. Пациентам дополнительно выполняли ротационную тромбоэластометрию.

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: изолированная ЧМТ (Abbreviated Injury Scale (AIS)<sub>интракраниально</sub>  $\leq 5$  баллов, AIS<sub>экстракраниально</sub> не более 1 балла), госпитализация в первые 48 ч с момента травмы, возраст от 18 до 59 лет.

К критериям невключения относили: коагулопатию в анамнезе (у пациентов с ШКГ  $\leq 8$  баллов или в состоянии медикаментозной седации – анамнез собран со слов ближайших родственников); нарушения функции печени; массивную кровопотерю; гипотермию (менее 35°); наличие ацидоза (рН менее 7,35) по данным КОС; перенесенное нейрохирургическое вмешательство в течение 7 дней до госпитализации; анамнез приема антиагрегантов, антикоагулянтов, антифибринолитиков, нестероидных противовоспалительных средств, введение СЗП, фибринолитиков, криопреципитата, концентрата факторов свертывания в течение 7 дней до госпитализации; беременность.

К критериям исключения из исследования относили: выявление сопутствующего аневризматического субарахноидального кровоизлияния; применение индуцированной гипотермии (катетерное внутривенное охлаждение CoolGard); использование заместительной почечной терапии и соответствующей антикоагуляции.

Все пациенты оценивались по шкале комы Глазго (ШКГ) и были разделены на две группы: 1-я – тяжелая ЧМТ (ШКГ  $\leq 8$  баллов), 2-я – умеренная (9–13 баллов) и легкая (14–15 баллов) ЧМТ.

Исследования гемостаза выполнены с образцами венозной крови, полученными путем прямой венопункции с помощью вакуумной системы и соответствующих пробирок. Тесты АЧТВ, ПТИ, определение уровня фибриногена по Клауссу проводили на анализаторе «ACL TOP 300 CTS» (Instrumentation laboratory, США). Измерение уровня тромбоцитов выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 4000i» (Sysmex, США) в клинико-диагностической лаборатории Центра.

Ротационную тромбоэластометрию осуществляли на анализаторе «ROTEM Delta» (Pentapharm GmbH, Германия) в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 3 мин после забора образцов крови, анализ выполняли согласно стандартному протоколу. Проводили следующие тесты: INTEM (характеризует внутренний путь коагуляции), EXTEM (характеризует внешний путь коагуляции) и FIBTEM (позволяет оценить изолированный вклад фибриногена, полностью исключает влияние тромбоцитов).

Гипокоагуляционное состояние определялось наличием одного из показателей, выходящего за пределы референсных значений:

- в стандартный коагулограмме: АЧТВ более 35 с / ПТИ менее 80% / уровень фибриногена менее 1,7 г/дл / уровень тромбоцитов менее  $150 \times 10^9$ /л;
- или в ротационной тромбоэластометрии: СТ INTEM более 240 с, СТ EXTEM более 79 с, CFT INTEM более 110 с, CFT EXTEM более 159 с, A10 INTEM менее 44 мм, A10 EXTEM менее 43 мм, A10 FIBTEM менее 8 мм, MCF INTEM менее 50 мм, MCF EXTEM менее 50 мм, MCF FIBTEM менее 9 мм.

У всех пациентов оценивали как показания к трансфузии СЗП, так и исходы по шкале исходов Глазго (ШИГ) на момент выписки из стационара.

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0. При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова – Смирнова. Данные представлялись как  $M \pm SD$  ( $M$  – средняя,  $SD$  – стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (25-й и 75-й процентиля) – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна – Уитни, при этом различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . С целью определения взаимосвязи исходов по ШИГ с показателями гемостаза провели корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ( $\leq 0,2$  – очень

слабая корреляция; 0,2–0,5 – слабая корреляция; 0,5–0,7 – средняя корреляция; 0,7–0,9 – высокая корреляция; более 0,9 – очень высокая корреляция).

Таким образом, в исследование включено 115 пациентов с тяжелой ЧМТ и 45 – с умеренной и легкой ЧМТ (пациенты с легкой ЧМТ находились в отделении реанимации в связи с наличием выраженных геморрагических очагов по данным компьютерной томографии (КТ) ГМ). Эпидемиологические данные пациентов представлены в табл. 1. Группы не отличались по полу и возрасту пациентов.

## Результаты и обсуждение

Согласно стандартной коагулограмме на этапе поступления в стационар, признаки гипокоагуля-

ции выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, большинство из них (81,5%) составили пациенты с тяжелой ЧМТ.

Проанализировали наиболее характерные лабораторные признаки гипокоагуляции, а также частоту их возможного сочетания (табл. 2): чаще всего отмечалось снижение ПТИ менее 80%, при этом у 15,6% всех пациентов выявили сочетание двух и более признаков.

Согласно более точной методике исследования гемостаза – ротационной тромбоэластометрии, гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) регистрировались почти в 2 раза реже – лишь в 22,7% случаев, чаще всего за счет увеличения показателя СТ (табл. 3).

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп

*Table 1.* Characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Тяжелая ЧМТ (n = 115)	Умеренная и легкая ЧМТ (n = 45)	Итого (n = 160)
Пол, мужчины/женщины	91 (79,1%) / 24 (20,9%)	31 (68,9%) / 14 (31,1%)	122 (76,3%) / 38 (23,8%)
Возраст, среднее ± SD (мин-макс)	31,8 ± 10,7 (18–59)	32,9 ± 11,4 (18–59)	32,1 ± 10,9 (18–59)

*Примечание:* ЧМТ – черепно-мозговая травма

**Таблица 2.** Данные стандартной коагулограммы

*Table 2.* Results of clotting tests

Показатель	Тяжелая ЧМТ (n = 115)	Умеренная и легкая ЧМТ (n = 45)	Всего (n = 160)
Наличие только одного из показателей			
АЧТВ более 35 с	1 (0,8%)	-	1 (0,6%)
ПТИ менее 80%	35 (30,4%)	9 (20%)	44 (27,5%)
Уровень фибриногена менее 1,7 г/дл	-	-	-
Уровень тромбоцитов менее 150 × 10 <sup>9</sup> /л	11 (9,6%)	-	11 (6,9%)
Сочетание показателей			
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 с	6 (5,2%)	2 (4,4%)	8 (5%)
ПТИ менее 80% + уровень тромбоцитов менее 150 × 10 <sup>9</sup> /л	9 (7,8%)	4 (8,9%)	13 (8,1%)
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 с + уровень тромбоцитов менее 150 × 10 <sup>9</sup> /л	4 (3,5%)	-	4 (2,5%)

*Примечание:* ЧМТ – черепно-мозговая травма, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс

**Таблица 3.** Данные ротационной тромбоэластометрии

*Table 3.* Results of rotation thromboelastometry

Показатель	Тяжелая ЧМТ (n = 27)	Умеренная и легкая ЧМТ (n = 15)	Всего
Гипокоагуляция:	26,7%	14,3%	22,7%
СТ INTEM > 240 с	25%	-	20%
СТ EXTEM > 79 с	75%	100%	80%
MCF EXTEM < 50 мм	-	-	-
MCF FIBTEM < 9 мм	-	-	-
Норма:	73,3%	85,7%	77,3%

*Примечание:* ЧМТ – черепно-мозговая травма

Одним из аспектов терапии пациентов с острой нейрохирургической патологией, сопровождающейся наличием геморрагических очагов, по данным КТ ГМ, является адекватная коррекция признаков гипокоагуляции. Таким образом, из 81 пациента с лабораторными признаками гипокоагуляции, по данным коагулограммы, трансфузия СЗП проведена у 24 (29,6%) пациентов (табл. 4).

Выявлено, что все трансфузии СЗП пациентам с изолированной ЧМТ основывались на результатах стандартной коагулограммы и чаще всего проводились в группе тяжелой ЧМТ (83%). Наиболее частым показанием к трансфузии служило снижение ПТИ менее 80% (25%), а также сочетание изменений нескольких показателей – низкого ПТИ в сочетании с тромбоцитопенией (20%), а также комбинации низкого ПТИ, увеличения АЧТВ и тромбоцитопенией (20%). У пациентов с умеренной и легкой ЧМТ наиболее частым триггером служило также снижение ПТИ (50%).

С внедрением в ежедневную работу ОРИТ методики ротационной тромбоэластометрии трансфузию СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ не выполняли даже при наличии признаков коагулопатии по результатам коагулограммы.

При сравнении данных ШИГ выявлено, что трансфузия СЗП в остром периоде ЧМТ была ассоциирована с неблагоприятным исходом (табл. 5): группа пациентов, получивших трансфузию СЗП, характеризовалась большим количеством летальных исходов и вегетативных состояний, процент хорошего восстановления в данной группе был статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов, не получивших СЗП.

Показано, что минимизация трансфузии СЗП не только не ухудшает исходы, но и является одним из звеньев комплексного улучшения качества терапии пациентов с острой изолированной ЧМТ.

По данным проведенного исследования, согласно стандартной коагулограмме, признаки гипокоагуляции выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, а согласно более чувствительным «глобальным» методикам исследования, лишь в 22,7% случаев. Тесты стандартной коагулограммы не отражают коагуляционный потенциал в целом, а дают информацию лишь о времени начала образования сгустка, в то время как методика ротационной тромбоэластометрии предоставляет более полную информацию относительно плотности формируемого сгустка.

**Таблица 4. Данные коагулограммы в обеих группах**

*Table 4. Results of clotting tests in both groups*

Показатели коагулограммы	СЗП применялась n = 24		СЗП не применялась n = 57	
	тяжелая ЧМТ n = 20	умеренная и легкая ЧМТ n = 4	тяжелая ЧМТ n = 46	умеренная и легкая ЧМТ n = 11
Изменение одного показателя				
АЧТВ более 35 с	1 (5%)	-	-	-
ПТИ менее 80%	5 (25%)	2 (50%)	30 (65,2%)	7 (63,6%)
Уровень тромбоцитов менее 150 × 10 <sup>9</sup> /л	3 (15%)	-	8 (17,4%)	-
Сочетание изменений показателей				
АЧТВ более 35 с + ПТИ менее 80%	3 (15%)	1 (25%)	3 (6,5%)	1 (9,1%)
ПТИ менее 80% + уровень тромбоцитов менее 150 × 10 <sup>9</sup> /л	4 (20%)	1 (25%)	5 (10,9%)	3 (27,3%)
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 с + уровень тромбоцитов менее 150 × 10 <sup>9</sup> /л	4 (20%)	-	-	-

*Примечание:* ЧМТ – черепно-мозговая травма, СЗП – свежемороженая плазма, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс

**Таблица 5. Сравнение данных ШИГ у пациентов, которым выполнена трансфузия СЗП и которым СЗП не назначалась (χ<sup>2</sup> = 13,266; p = 0,011)**

*Table 5. Comparison of data of GCS in the patients who had fresh frozen plasma transfusion and who had no fresh frozen plasma transfusion (χ<sup>2</sup> = 13.266; p = 0.011)*

ШИГ	СЗП не назначалась (n = 57)	СЗП назначалась (n = 24)
1 – смерть	1 (1,7%)	5 (20,8%)
2 – вегетативное состояние	3 (5,3%)	3 (12,5%)
3 – глубокая инвалидизация	13 (22,8%)	5 (20,8%)
4 – умеренная инвалидизация	18 (31,6%)	8 (33,3%)
5 – хорошее восстановление	22 (38,6%)	3 (12,5%)

*Примечание:* ШИГ – шкала исходов Глазго, СЗП – свежемороженая плазма

В результате исследования также обнаружено, что наиболее частым триггером к трансфузии СЗП служило снижение ПТИ. Известно, что умеренное снижение ПТИ связано с небольшим дефицитом факторов свертывания крови, что может быть клинически незначимо [7]. Кроме того, использование СЗП для коррекции ПТИ может быть неэффективным [6]. В исследовании S. Rowell et al. продемонстрировано, что у пациентов с ЧМТ с МНО > 1,4 проведение нейрохирургических вмешательств часто откладывалось до момента нормализации показателя с помощью трансфузии СЗП (в то время как умеренно повышенные значения МНО не коррелировали с нарушениями гемостаза по данным тромбэластографии) [10]. Авторы приходят к выводу, что практика рутинного переливания СЗП для коррекции МНО должна быть пересмотрена. В связи с вышеописанным трансфузия СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ необходима лишь при наличии геморрагических проявлений.

Второй важный момент заключается в проведении контрольных исследований гемостаза после выполнения трансфузии СЗП для оценки эффективности проведенной терапии и минимизации объема вводимой СЗП. Целью терапии должно стать достижение нормокоагуляции; стоит избегать чрезмерного использования СЗП и развития гиперкоагуляции из-за возможного формирования микротромбов и развития отсроченной ишемии ГМ [11, 12]. Длительность терапии СЗП должна ограничиваться сутками с момента выявления показаний для трансфузии и не должна проводиться ежедневно профилактически из-за возможных опасений появления геморрагических очагов на контрольной

КТ ГМ. По данным ряда работ [3, 13], профилактическое введение СЗП у пациентов с ЧМТ не показало эффективности в коррекции коагулопатии или улучшения результата лечения. R. Chang et al. [4] продемонстрировали, что раннее эмпирическое использование СЗП у пациентов с ЧМТ не улучшает выживаемость пациентов.

Кроме того, в ряде работ отмечено не только отсутствие положительного эффекта от использования СЗП, но и повышение риска развития летального исхода [5, 15]. H. Etemadrezaie et al. наблюдали значимое увеличение риска летального исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ, получающих раннюю эмпирическую терапию СЗП [5]. Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование 618 пациентов в остром периоде ЧМТ [17] выявило значимое увеличение смертности среди пациентов, получивших трансфузию СЗП независимо от тяжести ЧМТ. В работе M. Laroche et al. [9] подчеркивается необходимость введения СЗП только при наличии показаний.

### Выводы

1. По данным проведенного исследования, согласно стандартной коагулограмме, признаки гипокоагуляции выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, в то время как при использовании более чувствительных «глобальных» методик исследования – лишь в 22,7% случаев.
2. Изолированное снижение ПТИ не должно являться триггером к трансфузии СЗП; минимизация ее применения не ухудшает исходы пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ.

**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. Баранич А. И., Сычев А. А., Савин И. А. и др. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы // *Общая реаниматология*. - 2020. - Т. 16, № 1. - С. 27-34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-27-34>.
2. Потапов А. А., Крылов В. В., Гаврилов А. Г. и др. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика // «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. - 2015. - Т. 79, № 6. - С. 100-106.
3. Anglin C. O., Spence J. S., Warner M. A. et al. Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses // *J. Neurosurg.* - 2013. - Vol. 118, № 3. - P. 676-686. 10.3171/2012.11.JNS12622.
4. Chang R., Folkerson L. E., Sloan D. et al. Early plasma transfusion is associated with improved survival after isolated traumatic brain injury in patients with multifocal intracranial hemorrhage // *Surgery*. - 2017. - Vol. 161, № 2. - P. 538-545. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.08.023>.
5. Etemadrezaie H., Baharvahdat H., Shariati Z. et al. The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury // *Clin. Neuro. I Neurosurg.* - 2007. - Vol. 109, № 2. - P. 166-171 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.09.001>.
6. Holland L., Brooks J. P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2006. - Vol. 126, № 1. - P. 133-139. <https://doi.org/10.1309/NQXH-UG7H-ND78-LFFK>.

### REFERENCES

1. Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A. et al. Blood-clotting disorders associated with the acute period of traumatic brain injury. *Obshchaya Reanimatologiya*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 27-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-27-34>.
2. Potapov A.A., Krylov V.V., Gavrilov A.G. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of severe cerebral injury. Part 1. Organization of medical care and diagnostics. *Voprosy Neyrokhirurgii Im. N. N. Burdenko*, 2015, vol. 79, no. 6, pp. 100-106. (In Russ.)
3. Anglin C.O., Spence J.S., Warner M.A. et al. Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *J. Neurosurg.*, 2013, vol. 118, no. 3, pp. 676-686. 10.3171/2012.11.JNS12622.
4. Chang R., Folkerson L.E., Sloan D. et al. Early plasma transfusion is associated with improved survival after isolated traumatic brain injury in patients with multifocal intracranial hemorrhage. *Surgery*, 2017, vol. 161, no. 2, pp. 538-545. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.08.023>.
5. Etemadrezaie H., Baharvahdat H., Shariati Z. et al. The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin. Neuro. I Neurosurg.*, 2007, vol. 109, no. 2, pp. 166-171 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.09.001>.
6. Holland L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2006, vol. 126, no. 1, pp. 133-139. <https://doi.org/10.1309/NQXH-UG7H-ND78-LFFK>.

7. Holland L., Sarode R. Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures? // *Curr. Opin. Hematol.* - 2006. - Vol. 13, № 6. - P. 447-451. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000245688.47333.b6>.
8. Kobeissy F. H. Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects. 2015, CRC Press/Taylor & Francis (c) 2015 by Taylor & Francis Group, LLC.: Boca Raton (FL).
9. Laroche M., Kutcher M. E., Huang M. C. et al. Coagulopathy after traumatic brain injury // *Neurosurgery.* - 2012. - Vol. 70, № 6. - P. 1334-1345. <https://10.1227/NEU.0b013e31824d179b>.
10. Rowell S.E., Barbosa R.R., Lennox T. C. et al. Moderate elevations in international normalized ratio should not lead to delays in neurosurgical intervention in patients with traumatic brain injury // *J. Trauma Acute Care Surg.* - 2014. - Vol. 77, № 6. - P. 846-851. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000459>.
11. Stein S. C., Chen X., Sinson G. P. et al. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* - 2002. - Vol. 97, № 6. - P. 1373-1377. <https://10.3171/jns.2002.97.6.1373>.
12. Stein S. C., Graham D. I., Chen X. et al. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury // *Neurosurgery.* - 2004. - Vol. 54, № 3. - P. 687-691; discussion 691 <https://10.1227/01.neu.0000108641.98845.88>.
13. Stolla M., Zhang F, Meyer M. R. et al. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy // *Transfusion.* - 2019. - Vol. 59 (S2). - P. 1522-1528 <https://doi.org/10.1111/trf.15169>.
14. Stolla M., Zhang F, Meyer M. R. et al. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy // *Transfusion.* - 2019. - Vol. 59 (S2): P. 1522-1528. <https://doi.org/10.1111/trf.15169>.
15. Winter J. P., Plummer D., Bottini A. et al. Early fresh frozen plasma prophylaxis of abnormal coagulation parameters in the severely head-injured patient is not effective // *Ann. Emerg. Med.* - 1989. - Vol. 18, № 5. - P. 553-555. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(89\)80842-x](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(89)80842-x).
16. Zehtabchi S., Soghoian S., Liu Y. et al. The Association of Coagulopathy and Traumatic Brain Injury in patients with isolated head injury // *Resuscitation.* - 2008. - Vol. 76, № 1. - P. 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.06.024>.
17. Zhang L. M., Li R., Zhao X. et al. Increased Transfusion of Fresh Frozen Plasma is Associated with Mortality or Worse Functional Outcomes After Severe Traumatic Brain Injury: A Retrospective Study // *World Neurosurg.* - 2017. - № 104. - P. 381-389. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.140>.
7. Holland L., Sarode R. Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures? *Curr. Opin. Hematol.*, 2006, vol. 13, no. 6, pp. 447-451. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000245688.47333.b6>.
8. Kobeissy F.H. Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects. 2015, CRC Press/Taylor & Francis (c) 2015 by Taylor & Francis Group, LLC. Boca Raton (FL).
9. Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C. et al. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 2012, vol. 70, no. 6, pp. 1334-1345. <https://10.1227/NEU.0b013e31824d179b>.
10. Rowell S.E., Barbosa R.R., Lennox T.C. et al. Moderate elevations in international normalized ratio should not lead to delays in neurosurgical intervention in patients with traumatic brain injury. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2014, vol. 77, no. 6, pp. 846-851. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000459>.
11. Stein S.C., Chen X., Sinson G.P. et al. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury. *J. Neurosurg.*, 2002, vol. 97, no. 6, pp. 1373-1377. <https://10.3171/jns.2002.97.6.1373>.
12. Stein S.C., Graham D.I., Chen X. et al. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 2004, vol. 54, no. 3, pp. 687-691; discussion 691 <https://10.1227/01.neu.0000108641.98845.88>.
13. Stolla M., Zhang F, Meyer M.R. et al. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *Transfusion*, 2019, vol. 59 (S2), pp. 1522-1528 <https://doi.org/10.1111/trf.15169>.
14. Stolla M., Zhang F, Meyer M.R. et al. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *Transfusion*, 2019, vol. 59 (S2), pp. 1522-1528. <https://doi.org/10.1111/trf.15169>.
15. Winter J.P., Plummer D., Bottini A. et al. Early fresh frozen plasma prophylaxis of abnormal coagulation parameters in the severely head-injured patient is not effective. *Ann. Emerg. Med.*, 1989, vol. 18, no. 5, pp. 553-555. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(89\)80842-x](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(89)80842-x).
16. Zehtabchi S., Soghoian S., Liu Y. et al. The Association of Coagulopathy and Traumatic Brain Injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation*, 2008, vol. 76, no. 1, pp. 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.06.024>.
17. Zhang L. M., Li R., Zhao X. et al. Increased Transfusion of Fresh Frozen Plasma is Associated with Mortality or Worse Functional Outcomes After Severe Traumatic Brain Injury: A Retrospective Study. *World Neurosurg.*, 2017, no. 104, pp. 381-389. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.140>.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко»  
МЗ РФ,  
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16.  
Тел.: +7 (499) 972-86-68.

**Баранич Анастасия Ивановна**  
врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной  
терапии.  
E-mail: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)

**Сычев Александр Анатольевич**  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
E-mail: [asichev@mail.ru](mailto:asichev@mail.ru)

**Захарова Наталья Евгеньевна**  
доктор медицинских наук, профессор, врач-рентгенолог.  
E-mail: [NZakharova@nsi.ru](mailto:NZakharova@nsi.ru)

**Савин Иван Анатольевич**  
доктор медицинских наук, заведующий отделением  
реанимации и интенсивной терапии.  
E-mail: [Savin@nsi.ru](mailto:Savin@nsi.ru)

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*N. N. Burdenko National Scientific  
and Practical Center for Neurosurgery,  
16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047.  
Phone: +7 (499) 972-86-68.*

**Anastasia I. Baranich**  
*Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.  
Email: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)*

**Aleksandr A. Sychev**  
*Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.  
Email: [asichev@mail.ru](mailto:asichev@mail.ru)*

**Natalya E. Zakharova**  
*Doctor of Medical Sciences, Professor, Roentgenologist.  
Email: [NZakharova@nsi.ru](mailto:NZakharova@nsi.ru)*

**Ivan A. Savin**  
*Doctor of Medical Sciences,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: [Savin@nsi.ru](mailto:Savin@nsi.ru)*

**Ошоров Андрей Васильевич**

доктор медицинских наук, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии.

E-mail: agvan@nsi.ru

**Полупан Александр Александрович**

кандидат медицинских наук, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии.

E-mail: apolupan@nsi.ru

**Латышев Ярослав Александрович**

врач-нейрохирург 9-го нейрохирургического отделения (черепно-мозговая травма).

E-mail: ylatyshev@nsi.ru

**Потапов Александр Александрович**

академик РАН, профессор.

E-mail: apotapov@nsi.ru

**Andrey V. Oshorov**

Doctor of Medical Sciences, Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: agvan@nsi.ru

**Aleksandr A. Polupan**

Candidate of Medical Sciences, Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: apolupan@nsi.ru

**Yaroslav A. Latyshev**

Neurosurgeon of Neurosurgery Department no. 9 (Cerebral Injury).

Email: ylatyshev@nsi.ru

**Aleksandr A. Potapov**

Academician of RAS, Professor.

Email: apotapov@nsi.ru



# Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной – что нового?

В. В. КУЗЬКОВ<sup>1,2</sup>, К. С. ЛАПИН<sup>1,2</sup>, Е. В. ФОТ<sup>1</sup>, М. Ю. КИРОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи», г. Северодвинск, РФ

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен современному состоянию проблемы вентилятор-ассоциированного повреждения легких (ВАПЛ) и стратегии протективной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Подробно обсуждаются современные представления об энергии повреждения, рассматривается персонализированный подход к подбору параметров ИВЛ. Особое внимание уделяется оценке факторов риска ВАПЛ и послеоперационных дыхательных осложнений (ПДО).

Профилактика ВАПЛ и ПДО имеет первостепенное значение для улучшения исходов как в периоперационном периоде при обширных хирургических вмешательствах, так и в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Протективная респираторная поддержка включает широкий спектр мероприятий, уменьшающих повреждение легочной ткани, связанное с феноменом stress/strain (напряжение/растяжение). Ключевым из этих мероприятий является снижение дыхательного объема в ходе контролируемой ИВЛ как в операционной, так и в ОРИТ. Реализация стратегии высокого положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и проведение маневра альвеолярного рекрутмента имеют определенные ограничения, требуют строго персонализированного подхода и нуждаются в дальнейших исследованиях. Важным компонентом ВАПЛ является повреждение легких, самоиндуцированное спонтанной дыхательной активностью пациента. Данный тип ВАПЛ требует своевременной диагностики и профилактики как до начала респираторной поддержки, так и на этапе восстановления спонтанного дыхания.

**Ключевые слова:** вентилятор-ассоциированное повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, послеоперационные дыхательные осложнения, самоиндуцированное (пациентом) повреждение легких

**Для цитирования:** Кузьков В. В., Лапин К. С., Фот Е. В., Киров М. Ю. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной – что нового? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 47-61.

DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61

## Ventilator-associated lung injury in the intensive care unit and operating room – what's new?

V. V. KUZKOV<sup>1,2</sup>, K. S. LAPIN<sup>1,2</sup>, E. V. FOT<sup>1</sup>, M. YU. KIROV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>Severodvinsk Municipal Clinical Emergency Hospital no. 2, Severodvinsk, Russia

ABSTRACT

The prophylaxis of ventilator-associated lung injury (VALI) and postoperative pulmonary complications (PPC) is of utmost importance to reduce complications both in the perioperative period of major surgery and in the intensive care unit (ICU).

Protective approach to mechanical ventilation comprises a wide range of measures reducing the damage of the lung tissue associated with the stress and strain phenomena. The implementation of the strategy of high positive end-expiratory pressure (PEEP) in combination with alveolar recruitment maneuver has numerous limitations and requires further personalized approaches.

When lung injury is self-induced by a patient, it becomes an important contributor to VALI and should be timely diagnosed and prevented both before initiation of mechanical support and during the restoration of spontaneous breathing. This review highlights the key mechanisms of VALI and current understanding of protective ventilation. The concept of damaging energy as well as approaches to the personalized optimization of respiratory settings are discussed in detail. Particular attention is paid to the prognostication of the risk factors of VALI and PPC.

**Key words:** ventilator-associated lung injury, acute respiratory distress syndrome, postoperative pulmonary complications, self-induced (patient) lung injury

**For citations:** Kuzkov V. V., Lapin K. S., Fot E. V., Kirov M. Yu. Ventilator-associated lung injury in the intensive care unit and operating room – what's new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 47-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61

Для корреспонденции:

Кузьков Всеволод Владимирович  
E-mail: v\_kuzkov@mail.ru

Correspondence:

Vsevolod V. Kuzkov  
Email: v\_kuzkov@mail.ru

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является одним из важнейших инструментальных методов, позволяющих поддержать газообмен и обеспечить время, необходимое для репарации системы дыхания у пациентов с прямым и непрямым повреждением легких. Кроме того, управляемая респираторная поддержка с положительным давлением жизненно необходима при многих хирургических вмешательствах, выполняемых в условиях общей анестезии. Вместе с тем, наряду с другими методиками интенсивной терапии, ИВЛ небезопас-

на и может сопровождаться как легочными, так и внелегочными осложнениями.

Проблема вентилятор-ассоциированного повреждения легких (ВАПЛ) привлекла внимание клиницистов одновременно с внедрением в практику ИВЛ еще в прошлом столетии и остается не менее актуальной в новом тысячелетии. На сегодняшний день все более очевидна необходимость персонализации параметров ИВЛ для предупреждения развития ВАПЛ на фоне передачи и кумулятивного повреждающего эффекта энергии, реализуемой в процессе взаимо-

действия пациента и респиратора. В условиях операционной, а также при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) ИВЛ, как правило, осуществляется на фоне миорелаксации и седации. Таким образом, все пациенты, нуждающиеся в протективной вентиляции, могут быть формально разделены на несколько уровней профилактики ВАПЛ: первичная и вторичная – для пациентов с исходно не поврежденными легкими, третичная и четвертичная профилактика – для больных с гипоксемией, главным образом вследствие ОРДС (рис. 1).

На сегодняшний день для предотвращения ВАПЛ и улучшения клинических исходов при

ОРДС может быть рекомендован ряд подходов, основанных на достаточно прочной доказательной базе. К числу этих подходов относят персонализированный выбор низкого и ультранизкого дыхательного объема (ДО), контролируруемую миорелаксацию и ИВЛ в положении на животе (rhone-позиция) [17, 40]. В целом, к 2020 г. мы располагаем лишь 27 многоцентровыми рандомизированными контролируемыми исследованиями, продемонстрировавшими улучшение выживаемости пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), при этом пять из них связаны с протективной ИВЛ [40]. При обеспечении респираторной поддержки у



**Рис. 1.** Уровни, цели и способы профилактики послеоперационных легочных осложнений и вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Профилактические мероприятия включают четыре уровня: первичный, вторичный, третичный и четвертичный. Первичная профилактика препятствует развитию ПДО и ВАПЛ за счет коррекции в предоперационном периоде сопутствующих нарушений, а также за счет воздействия на факторы, предрасполагающие к развитию осложнений, например отказ от ИВЛ в пользу проведения регионарной анестезии. Целью вторичной профилактики является минимизация негативного влияния повреждающих факторов, например обеспечение протективной ИВЛ. Третичная профилактика направлена на терапию уже развившихся ПДО и ОРДС. Наконец, целью четвертичной профилактики, является устранение потребности в высокоинвазивных и/или рискованных вмешательствах (например, ЭКМО).

ВАПЛ – вентилятор-ассоциированное повреждение легких; ПДО – послеоперационные дыхательные осложнения; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОСА – обструктивное сонное апноэ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; LIPS – предиктивная шкала оценки риска повреждения легких; ARISCAT – каталонская шкала оценки риска респираторных осложнений у хирургических больных; РПИК – пиковое давление; ПДКВ – положительное давление в конце выдоха; ЧД – частота дыханий; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

**Fig. 1.** Levels, objectives, and methods of prevention of postoperative pulmonary complications and ventilator-associated lung injury.

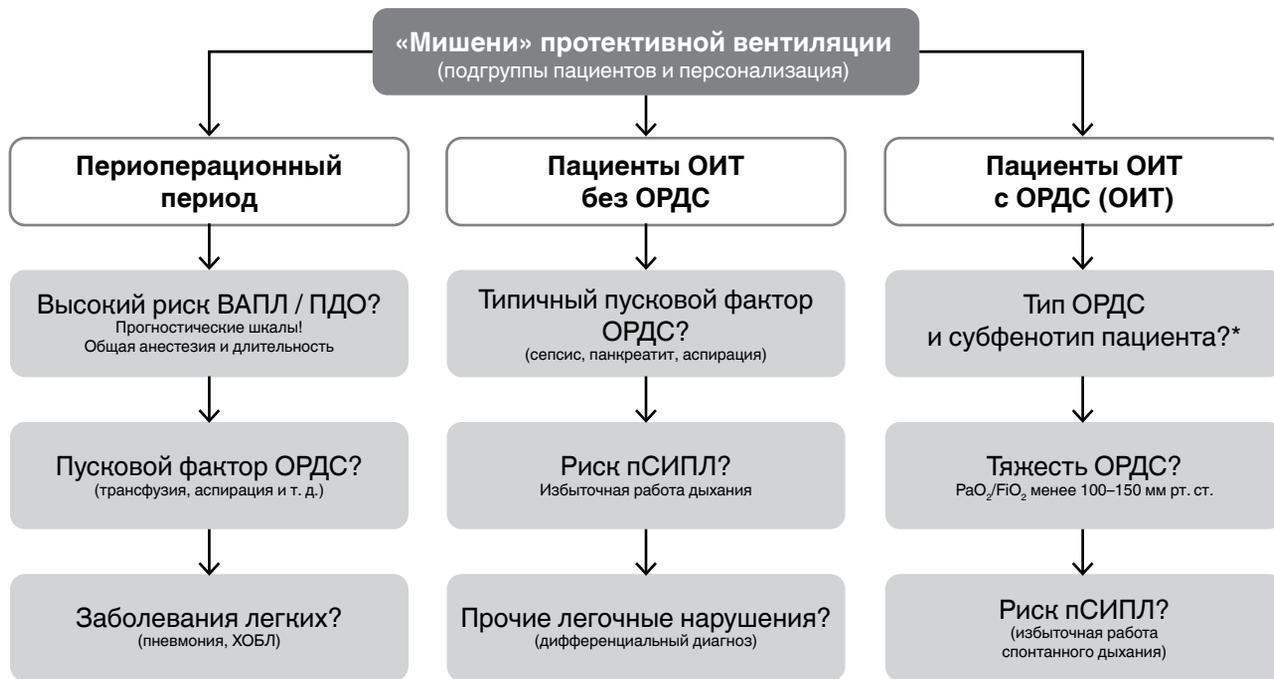
Preventive measures comprise four levels: primary, secondary, tertiary, and quaternary. Primary prevention allows avoiding the development of PPC and VALI through management of concomitant disorders in the preoperative period as well as by control of factors predisposing to development of complications, e.g. refusal of mechanical ventilation in favor of regional anesthesia. The goal of secondary prevention is to minimize the negative impact of damaging factors, e.g. protective mechanical ventilation. Tertiary prophylaxis is aimed to manage already developed PPC and ARDS. Finally, the goal of quaternary prevention is to avoid highly invasive and/or risky interventions (e.g. ECMO).

VALI – ventilator-associated lung injury; PPC – postoperative pulmonary complications; ICU – intensive care unit; OSA – obstructive sleep apnea; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; LIPS – lung injury prediction score; ARISCAT – assess respiratory risk in surgical patients in Catalonia; PEAK – peak pressure; PEEP – positive end-expiratory pressure; RR – respiratory rate; ARDS – acute respiratory distress syndrome; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

пациентов с исходно интактными легкими как в условиях операционной, так и в ОИТ наиболее прочной доказательной базой обладает ИВЛ с низким ДО [42, 44]. В этом контексте относительно новая концепция респираторной энергии открывает новые горизонты для целенаправленного проведения респираторной поддержки, индивидуализации параметров вентиляции и повышения безопасности ИВЛ (рис. 2) [32, 41].

*Биофизика вентилятор-ассоциированного повреждения легких*

Выделяют четыре ключевых механизма ВАПЛ, которые достаточно хорошо изучены: волюмотравма, баротравма, ателектотравма и биотравма. В рамках новых представлений также рассматривают неблагоприятные кардиопульмональные взаимодействия, повреждение сдвигом (*shear stress*) на границе аэрированной и ателектазированной ткани,



**Рис. 2.** Целевые группы пациентов, подлежащих протективной ИВЛ.

К группам риска, требующим проведения протективной ИВЛ, относят пациентов в периоперационном периоде, пациентов, нуждающихся по причине тяжести состояния в респираторной поддержке в ОИТ, а также пациентов с ОРДС. В предоперационном периоде важно выявить и оценить сопутствующие заболевания легких, а также риск развития ПДО и ОРДС с использованием прогностических шкал. На основании полученных результатов следует подобрать оптимальные параметры периоперационной респираторной поддержки, а также вид анестезии. При проведении респираторной поддержки в ОИТ как пациентам с ОРДС, так и без такового необходимо основываться на концепции протективной ИВЛ, обеспечивая персонализированный подбор параметров в соответствии с факторами риска развития ОРДС, а также с учетом механизма развития ОРДС, его тяжести и фенотипа пациента. Следует помнить также и о прочих возможных респираторных проблемах, кроме ОРДС и пСИПЛ, и, при необходимости, соблюдать соответствующие профилактические мероприятия.

\* – прямой и непрямой механизмы развития ОРДС; гипер- и гиповоспалительный фенотипы (индивидуальная реакция пациента);

ОИТ – отделение интенсивной терапии; ВАПЛ – вентилятор-ассоциированное повреждение легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; пСИПЛ – самоиндуцированное (пациентом) повреждение легких; PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO<sub>2</sub> – фракция вдыхаемого кислорода

**Fig. 2.** Target groups of patients eligible for protective mechanical ventilation.

The risk groups requiring protective mechanical ventilation include patients in the perioperative period, patients requiring respiratory support in the ICU due to the severity of their condition, and patients with ARDS. In the preoperative period, it is important to identify and assess concomitant lung diseases, as well as the risk of PPC and ARDS using the relevant prognostic scales. Based on the results obtained, the optimal parameters of perioperative respiratory support and anesthesia type should be selected. When providing respiratory support in the ICU for both patients with ARDS and without it, it is necessary to be based on the concept of protective mechanical ventilation and providing personalized selection of parameters in accordance with the risk factors for ARDS development, and taking into account the mechanism of ARDS development, its severity, and the patient's phenotype. One should be aware of possible respiratory problems other than ARDS and pSIPL and if necessary take appropriate preventive actions.

\* – direct and indirect mechanisms of ARDS development; hyper- and hypo-inflammatory phenotypes (individual patient response).

ICU – intensive care unit; VALI – ventilator-associated lung injury; ARDS – acute respiratory distress syndrome; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; pSIPL – self-induced (patient) lung injury; PaO<sub>2</sub> – partial pressure of oxygen in arterial blood; FiO<sub>2</sub> – fraction of inhaled oxygen

повреждение легких в процессе дефляции и самоиндуцированное (пациентом) повреждение легких (пСИПЛ; patient Self-Induced Lung Injury, pSILI) (табл. 1) [8, 26].

*Напряжение (stress) и натяжение (strain)* являются ключевыми характеристиками любого физического материала, включая ткань легких, что делает концепцию *stress/strain* наиболее важной частью современной теории биофизики ВАПЛ [15, 31].

*Напряжение (stress)* определяется как внешняя сила, приложенная к поверхности альвеолы, и может быть клинически интерпретировано как «давление», применяемое к однородным физическим единицам. В практике напряжения может быть с определенными ограничениями охарактеризовано движущим давлением ( $P_{DRIVE}$ ), которое рассчитывается как разность между давлением плато ( $P_{ПЛАТО}$ ) и положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ). Таким образом, клиническим эквивалентом деформирующего напряжения является результат взаимодействия упругого давления отдачи и транспульмонального давления ( $P_{ТП}$ ).

*Натяжение (strain)* характеризуется относительным изменением формы (размеры и очертания) дыхательных путей (альвеол), развивающимся под воздействием приложенной силы и связанным с *напряжением* посредством закона Гука. Этот параметр отражает отношение ДО к функциональной остаточной емкости (ФОЕ). *Натяжение* прямо пропорционально ДО, скорректированному по весу, и включает ПДКВ-ассоциированный стати-

ческий и динамический дыхательный компоненты. Последний связан с давлением вдоха, тогда как оба компонента являются источником рассеянной и нерассеянной энергии.

Проще говоря, *напряжение* определяет риск баротравмы, тогда как *натяжение* ассоциировано с волюмотравмой, а важнейшим «мостом» между ними является специфичная податливость легких. Помимо соотношения напряжение/натяжение, важно распознавать динамическое (циклическое) повреждение вследствие динамической энергетической нагрузки, приложенной к определенному ФОЕ, и статическое напряжение, или статическую энергию нагрузки. Динамическая энергетическая нагрузка пропорциональна соотношению ДО и ФОЕ, в то время как статическая энергия нагрузки связана с ПДКВ и результирующим изменением ДО ( $V_{ПДКВ}$ ) [31] (рис. 3, табл. 2). В реальных условиях при установке параметров ИВЛ инспираторный поток будет влиять на степень натяжения, а изменения ДО модифицируют амплитуду натяжения, а также  $P_{ПЛАТО}$  и ПДКВ, характеризующие максимальные и минимальные значения напряжения, соответственно. К сожалению, ни значения *напряжения/натяжения*, ни динамика статической энергетической нагрузки не могут быть точно измерены в повседневной практике.

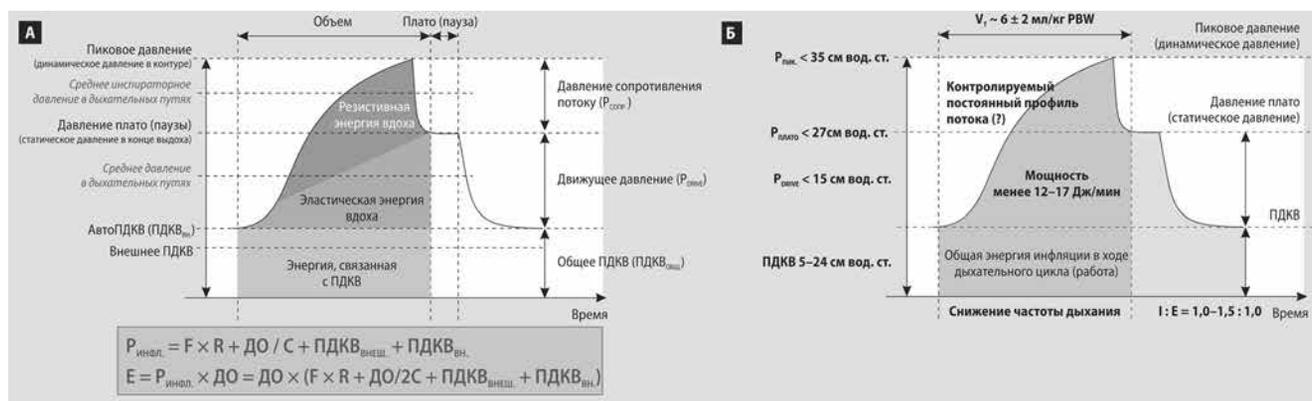
Каждый вдох, доставленный респиратором, передает определенное количество энергии в респираторную систему аппарат – пациент. Работа дыхания должна преодолеть сопротивление дыха-

**Таблица 1. Ключевые механизмы и определения вентилятор-ассоциированного повреждения легких**

**Table 1. Key mechanisms and definitions of ventilator-associated lung injury**

Вариант	Механизмы	Триггеры	Предупреждение
Волюмотравма	Циклическое (динамическое) или статическое повреждение, индуцированное натяжением легочной ткани	Избыточный ДО относительно рестрикции паренхимы легких («детские легкие»). Воспаление	Низкий ДО ( $6 \pm 2$ мл/кг ПМТ или ультранизкий ДО (3–4 мл/кг ПМТ). Миорелаксация и/или ИВЛ в положении на животе при ОРДС средней и тяжелой степени. Персонализированный подбор ПДКВ
Самоиндуцированное (пациентом) повреждение легких	Интенсивное спонтанное дыхательное усилие, индуцирующее повреждение легких	Интенсивные диафрагмальные усилия с выраженными колебаниями плеврального давления из-за асинхронии и/или усиленного респираторного драйва	Высокие значения ПДКВ, угнетающие асинхронию. Седация, миорелаксация, коррекция ацидоза, подавляющие асинхронию или респираторный драйв
Баротравма	Циклическое или статическое повреждение, индуцированное напряжением (стрессом)	Микро- и макроразрывы альвеол и мелких дыхательных путей, экстраальвеолярная утечка воздуха	Низкое давление в дыхательных путях: давление плато ( $P_{ПЛАТО}$ ), движущее давление ( $P_{DRIVE}$ ), пиковое давление ( $P_{ПИК}$ ), ПДКВ – для предотвращения перерастяжения азрированной паренхимы
Ателектотравма	Циклическое повреждение легких вследствие коллабирования (спадения)	Внезапная дисконнекция, низкое ПДКВ (?), отек легких	Предотвращение дисконнекции, коррекция отека легких, персонализированный подбор ПДКВ
Биотравма	Вовлечение внелегочных патологических процессов на фоне первичного ВАПЛ	Полиорганная недостаточность, высокий уровень провоспалительных цитокинов, неблагоприятные сердечно-легочные взаимодействия	Низкий ДО и ограничение повреждающей энергии, персонализированный подбор ПДКВ для предотвращения пСИПЛ

*Примечание:* ДО – дыхательный объем; ПМТ – предсказанная масса тела; ПДКВ – положительное давление в конце выдоха;  $P_{ПЛАТО}$  – давление плато;  $P_{DRIVE}$  – движущее давление;  $P_{ПИК}$  – пиковое давление; пСИПЛ – самоиндуцированное (пациентом) повреждение легких



**Рис. 3.** Концепция взаимосвязи энергии и вентилятор-ассоциированного повреждения легких (А) и предложенные протективные параметры вентиляции (Б).

А – представлены характеристики дыхательного цикла, ассоциированные с ВАПЛ и потенциально повреждающей механической энергией, поступающей, накапливающейся и рассеивающейся в дыхательной системе. На фоне ИВЛ с постоянным потоком сумма ПДКВ, движущего давления и давления сопротивления потоку отражает в результате «пиковое» давление. Общая инспираторная энергия (мощность) состоит из трех потенциально повреждающих и модифицируемых компонентов: энергии, связанной с ПДКВ, резистивной энергии вдоха и эластической энергии вдоха. Эластическая энергия рассеивается во время выдоха за счет взаимодействия с тканью легкого (клеточная деформация и тепло) и при взаимодействии с контуром и клапанами респиратора.

Б – представлены параметры для профилактики ВАПЛ (снижение ДО, P<sub>пик</sub>, P<sub>плато</sub>, движущего давления, ПДКВ и частоты дыхания, продолжительность дыхательного цикла, профиль потока и мощность инфляции). P<sub>сопр.</sub> – давление сопротивления потоку; P<sub>пик</sub> – пиковое давление; P<sub>плато</sub> – давление плато; автоПДКВ – внутреннее ПДКВ (iPEEP); I : E – соотношение вдоха к выдоху; P<sub>инфл.</sub> – общее давление инфляции; F – поток; R – сопротивление; ДО – дыхательный объем; C – комплаенс легких; E – энергия; ПМТ – предсказанная масса тела

**Fig. 3.** The concept of the relationship between energy and ventilator-associated lung injury (A) and the proposed protective ventilation parameters (B).

A – presents the characteristics of the respiratory cycle associated with VALI and potentially damaging mechanical energy entering, accumulating and dissipating in the respiratory system. During the mechanical ventilation with constant flow, the sum of PEEP, driving pressure and pressure of resistance to flow reflects the “peak” pressure as a result. Total inspiratory energy (work) consists of three potentially damaging and modifiable components: energy associated with PEEP, inspiratory resistive energy and inspiratory elastic energy. Elastic energy is dissipated during expiration through interaction with lung tissue (cellular deformation and heat) and through interaction with the circuit and valves of the respirator.

B – presents the parameter for VALI prevention (RV reduction, P<sub>PEAK</sub>, P<sub>PLATEAU</sub>, driving pressure, PEEP and respiratory rate, respiratory cycle duration, flow profile and inflation rate).

P<sub>RESIST.</sub> – pressure of resistance to flow; P<sub>PEAK</sub> – peak pressure; P<sub>PLATEAU</sub> – plateau pressure; autoPEEP – internal PEEP (iPEEP); I : E – inspiration and expiration ratio; P<sub>INFL.</sub> – total inflation pressure; F – flow; R – resistance; RV – respiration volume; C – pulmonary compliance; E – energy; PBM – predicted body mass

**Таблица 2.** Основные определения физических механизмов вентилятор-ассоциированного повреждения легких

**Table 2.** Basic definitions of physical mechanisms of ventilator-associated lung injury

Параметр	Определение
Напряжение (stress)	Сила (давление), приложенная к альвеолам и выходу альвеол из состояния покоя (характеризуется P <sub>тп</sub> )
Натяжение (strain)	Динамическая (ДО) или статическая (конечно-экспираторный объем) деформация альвеол или изменение объема вследствие напряжения
Энергия / работа	Работа дыхания: ∫PΔVdt. Сила × длина: P (F / A) × V (A × L)
Сила	Энергия, приложенная за единицу времени (дыхательная энергия × ЧД). Удельная мощность = отношению энергии к удельному объему аэрированных легких (например, «детские легкие» удельный объем)
Порог повреждения	Уровень определенного напряжения/натяжения, связанный с вентилятор-ассоциированным повреждением легких

**Примечание:** P<sub>тп</sub> – транспульмональное давление; ДО – дыхательный объем; V – объем; F – сила; A – площадь; L – длина; ЧД – частота дыхания

тельных путей, увеличивая «вязкоэластический» объем легких и грудной клетки. Весьма небольшая часть энергии расходуется на деформацию клеточных ультраструктур и межклеточного матрикса, при этом каждый вдох приводит к консервации (абсор-

бции) малых порций энергии в легочной паренхиме. Другими словами, энергия, доставляемая в легкие во время принудительного вдоха, не равна энергии, возвращающейся во время выдоха, вследствие эластической отдачи респираторной системы. Это

«кумулятивное рассеивание» механической энергии продуцирует образование тепла и воспалительный ответ, что является пусковым фактором ВАПЛ. Количество энергии, доставляемое за единицу времени (Дж/мин), называется механической энергией и может быть оценено как на фоне принудительной, так, хоть и менее точно, и во время вспомогательной ИВЛ (рис. 3).

В настоящей момент концепция ВАПЛ, основанная на энергии (работе, мощности) дыхания, помогает раскрыть механизмы развития ВАПЛ, открывая новые перспективы в его профилактике [31, 32]. Предполагается, что ИВЛ доставляет хоть и малую, но потенциально повреждающую энергию во время каждого дыхательного цикла. В связи с этим к параметрам, которые могут играть важную роль в повреждении легких, относят не только ДО, но и ПДКВ, частоту дыхания (ЧД), соотношение вдоха к выдоху, величину и форму инспираторного и экспираторного потока. Кроме того, оценка риска ВАПЛ основана на «пациент-специфичных» или «пациент-зависимых» показателях, таких как пиковое давление,  $P_{\text{ПЛАТО}}$ ,  $P_{\text{DRIVE}}$ , транспульмональное давление и др. [29, 31, 43]. Повреждающая энергия зависит от пространственной механической гетерогенности легочной ткани и вязкоэластических свойств отечной паренхимы и может быть снижена путем ограничения ДО [12, 31]. Развитие ВАПЛ зависит также от активности легочного воспаления, фенотипа ОРДС, механизма повреждения легких (прямой или не прямой), состояния легочного кровотока и спонтанного респираторного драйва. В конечном счете, повреждающая энергия передается легким и приводит к развитию ВАПЛ в зависимости от амплитуды, времени воздействия, величины ДО

и длительности ИВЛ [31, 32], при этом верхний порог безопасной механической энергии находится, вероятно, в интервале 12–17 Дж/мин [21, 41].

Таким образом, помимо ДО, в развитие ВАПЛ могут быть прямо или косвенно вовлечены величина потока и его форма, ЧД, ПДКВ, соотношение вдоха к выдоху и тип триггирования [31, 41]. Для стратификации риска ВАПЛ первостепенное значение имеет мониторинг результирующих давлений, объемов и механических свойств легких (комплаенс). Общепринятые безопасные параметры протективной вентиляции легких представлены в табл. 3 и на рис. 3.

### Протективная ИВЛ при ОРДС

Низкий ДО является ключевым компонентом протективной ИВЛ с положительным давлением как во время вмешательств, так и у пациентов ОИТ [13, 42, 44]. Действительно, ДО является результатом взаимодействия напряжения и натяжения (т. е. силы и энергии), применимого к ограниченному функциональному объему легочной ткани. Следовательно, вместе с давлением в дыхательных путях ДО служит суррогатным показателем, характеризующим легочное напряжение и натяжение. Данные параметры определяют энергию и силу, передаваемые и «остающиеся» в дыхательной системе [15, 43].

ОРДС сопровождается ателектазированием, инфльтрацией и отеком легочной ткани, приводящими к пространственной неоднородности механических свойств легких, в частности их податливости. Сокращение объема хорошо вентилируемой легочной ткани на фоне коллабироваия участков легких, дефицита сурфактанта и «затопления» части альвеол описано как феномен «детского легкого»

**Таблица 3. Рекомендуемые установки ИВЛ и параметры безопасности в группах пациентов**

*Table 3. Recommended ventilator settings and safety parameters as per patient groups*

Параметры	Группа		
	периоперационный период	пациенты ОИТ	
		низкий риск ВАПЛ (нет ОРДС / типичных факторов риска)	высокий риск ВАПЛ (ОРДС / типичные факторы риска ОРДС, пСИПЛ)
ДО (мл/кг ПМТ)	6–8	6–8	4–8 (3–4)*
$P_{\text{DRIVE}}$ (см вод. ст.)	Менее 13 (вкл.)	≤ 15	Менее 10 (?)
$P_{\text{ПЛАТО}}$ (см вод. ст.)	Менее 16	Менее 30	Менее 27
ЧД (в мин)	8–18	15–35	5–35
ПДКВ (см вод. ст.)	0–5	5–15	10–24
$SpO_2$ (%)	92–100	92–97	92–97
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	35–45	35–45	45–70*
Положение на животе	Зависит от типа вмешательства	Нет	Рекомендовано*
Нейромышечный блок	Управляемый	Нет	Рекомендовано*

*Примечание:* \* – только при ОРДС средней или тяжелой степени ( $PaO_2/FiO_2$  ниже 100–150 мм рт. ст.).

ДО – дыхательный объем;  $P_{\text{DRIVE}}$  – движущее давление;  $P_{\text{ПЛАТО}}$  – давление плато (паузы), ЧД – частота дыхания, ПДКВ – положительное давление в конце выдоха,  $SpO_2$  – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом;  $PaCO_2$  – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; ВАПЛ – вентилятор-ассоциированное повреждение легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; пСИПЛ – самоиндуцированное (пациентом) повреждение легких; ОИТ – отделение интенсивной терапии

(baby lung) [19]. На фоне этих изменений достаточно сложно подобрать величину ДО, которая бы соответствовала состоянию всех участков легких. Истинное значение безопасного ДО индивидуально и определяется функциональным (остаточным или специфичным) легочным объемом и локальными изменениями легочной ткани [9]. Вследствие значимого снижения объема вентилируемой функциональной паренхимы легких даже формально низкий ДО может оставаться повреждающим для отдельных областей легких, вызывая выраженное перерастяжение альвеол с относительно сохраненной податливостью.

Эффективным способом увеличения ФОЕ за счет открытия «зависимых» базальных ателектазированных областей, устранения вентиляционно-перфузионного несоответствия, перераспределения кровотока в вентральные зоны и увеличения однородности аэрации может быть контролируемая ИВЛ или дыхания в положении на животе. Доказано, что ИВЛ в положении на животе с минимальной продолжительностью 12–16 ч сопровождается улучшением оксигенации и повышением выживаемости пациентов с ОРДС [30, 40]. Примечательно, что в начальных стадиях ОРДС на фоне COVID-19 положительно зарекомендовало себя и положение на животе на спонтанном дыхании. Вместе с тем положение на животе у пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени, как правило, требует существенного углубления седации и назначения миорелаксантов [30].

Нейромышечная блокада гарантирует строгий контроль величины ДО и может уменьшать биотравму за счет возможного прямого противовоспалительного эффекта миорелаксантов [35]. Вместе с тем этот метод профилактики ВАПЛ может повышать риск серьезных осложнений, в частности полинейромиопатии критических состояний и ранней атрофии диафрагмы, увеличивать продолжительность ИВЛ и нахождения в ОИТ, а также приводить к гемодинамической нестабильности на фоне глубокой седации [34]. Несмотря на это, при тяжелом ОРДС и асинхронной ИВЛ, сопровождающейся чрезмерно высоким ДО и пСИПЛ, при отсутствии другой возможности синхронизировать пациента с респиратором миорелаксация может уменьшать тяжесть ВАПЛ и способствовать улучшению клинического исхода.

*Самоиндуцированное (пациентом) повреждение легких.* Раннее восстановление спонтанной дыхательной активности несет ряд потенциальных преимуществ, включая улучшение аэрации и газообмена, уменьшение потребности в седации, а также предупреждение атрофии диафрагмы и полинейромиопатии критических состояний. Тем не менее как экспериментальные, так и клинические исследования показали, что чрезмерная спонтанная дыхательная активность может приводить к усугублению ВАПЛ как на фоне спонтанного дыхания, так и вспомогательной (интермиттирующей) вен-

тиляции [12, 48]. Развитие пСИПЛ сопровождается появлением клинической картины ОРДС умеренной и тяжелой степени. Обычно этот тип повреждения легких развивается в результате спонтанного превышения безопасного ДО на фоне высокого вентиляторного запроса [23, 26, 35]. Риск пСИПЛ определяется множеством факторов, включая асинхронию, боль и возбуждение, делирий и дисфункцию ЦНС, высокую метаболическую потребность и гипертермию, гиперкапнию и ацидоз [12, 23]. Диспропорционально усиленный респираторный драйв вследствие собственных усилий пациента и чрезмерной амплитуды транспульмонального давления приводит к перерастяжению легочной ткани, увеличению легочного кровотока и асинхронии в системе пациент – респиратор (например, двойное и обратное триггирование) [12, 23, 48].

Чрезмерные респираторные усилия пациента сложно контролировать, при этом ИВЛ, управляемая по объему, во многих случаях не способна предотвратить пСИПЛ на фоне ОРДС [49]. Перспективным методом профилактики пСИПЛ может быть повышение ПДКВ на фоне вспомогательных режимов вентиляции. Так, в 2019 г. М. Moss et al. в исследовании ROSE показали, что применение умеренно повышенного ПДКВ на фоне легкой седации в сравнении с нейромышечной блокадой на фоне глубокой седации может обеспечить безопасность спонтанного дыхания, не приводя при этом к баротравме или увеличению 90-дневной летальности [34]. Действительно, относительно высокий уровень ПДКВ при умеренно тяжелом и тяжелом ОРДС угнетает легочное воспаление, уменьшает активность диафрагмы, градиент плеврального давления, легочное напряжение и натяжение, а также улучшает газообмен, предотвращая развитие пСИПЛ [49].

#### **Низкий дыхательный ДО и положительное давление в конце выдоха**

*Низкий ДО – основа протективной ИВЛ.* Поддержание низкого ДО является ключевым подходом к проведению протективной респираторной поддержки как у пациентов с ОРДС, так и у пациентов с исходно интактными легкими. Несмотря на потенциальное ухудшение оксигенации, накопление  $CO_2$  и повышение потребности в седации, низкий ДО существенно ограничивает неблагоприятные эффекты ИВЛ с положительным давлением [13]. Основным механизмом защитного эффекта низкого ДО включает противодействие пусковым факторам ВАПЛ: повышению динамического растяжения и ассоциированного с ПДКВ статического натяжения (увеличение ФОЕ). Таким образом, в основе современной тактики протективной ИВЛ лежит ограничение  $P_{ПЛАТО}$  параллельно с реализацией принципа «открытых» легких и концепцией перmissive гиперкапнии [7, 13]. Эта тактика используется при ОРДС уже 20 лет – еще в 2000 г. рандомизированное исследование NIH ARDS-Network, включившее 861 пациента с ОРДС, продемонстрировало,

что ИВЛ с ДО 6 мл/кг и  $P_{\text{ПЛАТО}}$  ниже 30 см вод. ст. сопровождалась улучшением выживаемости по сравнению с вентиляцией с «традиционным» высоким ДО 12 мл/кг и  $P_{\text{ПЛАТО}}$ , достигающим 40 см вод. ст. [13].

Действительно, принимая во внимание выраженное снижение функционального объема легких вследствие гетерогенности легочной ткани при ОРДС (“*baby lung*”) [19], представляется разумной идея подбора протективного ДО на основании «истинной» или «специфичной» функциональной емкости легких. Вместе с тем измерение функциональной емкости легких у постели пациента – непростая задача. В большинстве случаев мы располагаем лишь суррогатными параметрами, включающими статический комплаенс и разность между  $P_{\text{ПЛАТО}}$  и ПДКВ ( $P_{\text{DRIVE}}$ ). У пациентов с ОРДС этот подход был подтвержден рядом исследований, показавших, что результирующее  $P_{\text{DRIVE}}$  может быть более точным предиктором выживаемости по сравнению с ПДКВ,  $P_{\text{ПЛАТО}}$  и ДО [21].

На сегодняшний день мы сталкиваемся с универсальной рекомендацией поддерживать ДО в границах  $6 \pm 2$  (4–8) мл/кг ПМТ у подавляющего большинства пациентов с ОРДС, поддерживая при этом  $P_{\text{ПЛАТО}}$  менее 30 см вод. ст. [16]. Следует признать, что рутинная ИВЛ во многих ОИТ до сих пор еще далека от этого стандарта. Так, недавнее исследование LUNG SAFE, в котором принимали участие и российские центры, показало, что при ОРДС показатель ДО, превышающий 8 и 10 мл/кг ПМТ, регистрируется более чем в 30 и 10% случаев соответственно,  $P_{\text{ПЛАТО}}$ , превышающее 30 см вод. ст., встречается в 10% случаев, а  $P_{\text{DRIVE}}$  более 15 см вод. ст. – почти у половины пациентов [28].

**Ультранизкий ДО.** При тяжелом ОРДС объем функциональной (аэрированной) паренхимы легкого взрослого пациента может становиться меньше такового, характерного для шестилетнего ребенка (“*baby lung*”) [19]. В этих условиях даже протективный ДО 6–8 мл/кг ПМТ может быть избыточным и сопровождаться  $P_{\text{DRIVE}}$  более 15–19 см вод. ст. [16]. В связи с этим предпринимаются попытки поддерживать ультранизкий ДО, значение которого существенно меньше 6 мл/кг (3–4 мл/кг ПМТ). Применение ИВЛ с ультранизким ДО при тяжелом ОРДС требует контролируемой миорелаксации и глубокой седации для предотвращения асинхронии и пСИПЛ. Недавнее исследование Richard et al. (2019 г.) показало, что, хотя ультранизкий ДО сопровождается транзитным респираторным ацидозом в трети случаев, его можно безопасно поддерживать почти у  $\frac{2}{3}$  пациентов с тяжелым ОРДС, что приводит к снижению  $P_{\text{DRIVE}}$  в среднем на 4 см вод. ст. [38]. Для предотвращения развития тяжелого ацидоза  $\text{PaCO}_2$  не должно превышать 60–70 мм рт. ст. (пермиссивная гиперкапния). Примечательно, что стратегия ультранизкого ДО может быть реализована и в ходе ЭКМО для обеспечения «покоя» легких и предотвращения их деаэрации и коллапса. Вместе с тем

необходимо проведение дальнейших исследований безопасности и эффективности этого подхода.

**ПДКВ – проблемы доказательной базы.** ПДКВ является одним из наиболее активно обсуждаемых параметров в контексте предотвращения ВАПЛ. Потенциальную пользу от транзитного улучшения аэрации и артериальной оксигенации после повышения ПДКВ следует соотносить с опасностью статического повреждения легких (в том числе баротравмы), увеличения центрального венозного давления, ухудшения лимфатического оттока от легочной паренхимы, а также с неблагоприятными системными гемодинамическими эффектами [31]. Рациональным обоснованием применения ПДКВ для профилактики ВАПЛ является раскрытие консолидированных участков и повышение комплаенса легких. Так, ПДКВ может способствовать снижению  $P_{\text{DRIVE}}$  на фоне поддержания низкого ДО и обеспечивать при этом адекватную оксигенацию за счет рекрутмента альвеол, все еще способных к раскрытию, и противодействовать ателектотравме [12, 17, 32].

Вместе с тем в настоящее время оптимальное значение ПДКВ для пациентов с ОРДС все еще не определено. В ряде исследований было показано, что использование фиксированных повышенных значений ПДКВ в рамках протективной ИВЛ не улучшает выживаемость [25, 33]. Персонализированный подбор ПДКВ с использованием чреспищеводного мониторинга транспульмонального давления, а также сочетание ПДКВ с маневром альвеолярного рекрутмента (АР) также не оказали значимого влияния на исход ОРДС [14, 33, 46].

В крупном метаанализе, включившем более 2 000 пациентов, M. Briel et al. (2010 г.) продемонстрировали, что установка относительно «высоких» значений ПДКВ ассоциируется со снижением летальности только при ОРДС умеренно тяжелой и тяжелой степени [11]. Выводы данного анализа противоречивы; тем не менее повышенные значения ПДКВ при ОРДС средней и тяжелой степени широко внедрены в современные международные рекомендации [16]. Примечательно, что недавнее многоцентровое исследование ART показало даже увеличение летальности в группе повышенного ПДКВ и АР при ОРДС средней и тяжелой степени [14], однако методологические аспекты этой работы подвергаются активной критике, поскольку у пациентов в течение слишком длительного времени поддерживались чрезмерно высокие значения внутригрудного давления. Вместе с тем при умеренно тяжелом и тяжелом ОРДС установка высокого ПДКВ и проведение рекрутмента могут снижать потребность в дополнительных методах коррекции гипоксемии (ингаляция оксида азота, ЭКМО, ИВЛ в положении на животе) [25]. Таким образом, наращивание ПДКВ может выступать в качестве компонента четвертичной профилактики ВАПЛ (рис. 1).

Осложнения ИВЛ с высоким ПДКВ включают гипотензию, аритмию и статическое повреждение легких, проявляющееся баротравмой. Несмотря

на то что предшествующие крупные многоцентровые исследования не показали явной взаимосвязи между высоким ПДКВ и риском нежелательных явлений в ходе ИВЛ [25, 33], исследование ART продемонстрировало трехкратный рост случаев баротравмы и пневмоторакса [14].

Важно отметить, что «высокие» значения ПДКВ (как правило, 10–24 см вод. ст.; табл. 2), следует использовать лишь у пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ОРДС ( $PaO_2/FiO_2$  менее 150–200 мм рт. ст.) при условии низкого риска аритмий и баротравмы, а также возможности комплексного гемодинамического и респираторного мониторинга. Увеличение ПДКВ может оказаться полезным для снижения риска пСИПЛ и уменьшения потребности в миорелаксации и глубокой седации [34, 48]. Очевидно, повышение ПДКВ следует осуществлять пошагово (на 2 см вод. ст. в течение нескольких минут), при этом данные действия не должны сопровождаться отклонением от протективных значений параметров вентиляции (ДО менее 8 мл/кг ПМТ,  $P_{ПЛАТО}$  ниже 30 см вод. ст. и  $P_{DRIVE}$  ниже 15 см вод. ст.) [17, 33]. В рамках персонализации подбора ПДКВ с целью предупреждения ВАПЛ у пациентов в наиболее тяжелом состоянии может оказаться перспективной комплексная оценка транспульмонального давления, внутрибрюшного давления, центрального венозного давления и объема мертвого пространства [17, 46] (табл. 3).

### Вспомогательные мероприятия

Мероприятия, основанные на данных доказательной медицины, у пациентов с ОРДС и риском ВАПЛ не ограничиваются низким ДО. К вспомогательным мероприятиям можно отнести ИВЛ в положении на животе и применение миорелаксантов. Вместе с тем важно помнить, что любая протективная методика не должна увеличивать риск угрожающих жизни, в том числе внелегочных, осложнений.

*Респираторная поддержка в положении на животе (prone position).* Вентиляция в положении на животе была внедрена в практику ОИТ более 50 лет назад для устранения тяжелой гипоксемии. По отношению к положению на спине prone-позиция ведет к быстрой инверсии вертикального градиента интраплеврального давления и снижает напряжение в базальных (дорсальных) отделах легких. Кроме того, положение на животе ослабляет влияние внутригрудного и внутрибрюшного давлений на базальные отделы легочной ткани, что повышает эффективный легочной объем и комплаенс. Поскольку перфузия легких в дорсальных отделах сохраняется, положение на животе улучшает вентиляционно-перфузионное соотношение и артериальную оксигенацию. Более того, этот метод способствует гравитационному рекрутменту коллабированных базальных отделов, повышая гомогенность легочной вентиляции. Показано, что при тяжелом ОРДС «пронирование» может уменьшать выраженность ВАПЛ за счет улучшения распределения ДО и легочного кровотока, а также оказывает

положительное влияние на газообмен и комплаенс. При тяжелом ОРДС поворот на живот должен быть выполнен как можно раньше, при этом эффективность маневра повышается при обеспечении низкого ДО, относительно высокого ПДКВ, АР и ингаляции препаратов с вазодилатирующим эффектом (оксид азота) [17, 19, 22].

Исследование PROSEVA показало существенное увеличение выживаемости при ОРДС умеренно тяжелой и тяжелой степени после проведения ИВЛ в положении на животе. Нейромышечная блокада осуществлялась у 85% из 466 пациентов, включенных в исследование [22]. Следует отметить, что положение на животе является эффективным при соблюдении четырех важных условий: обеспечение протективного ДО, наличие тяжелой гипоксемии ( $PaO_2/FiO_2$  менее 100–150 мм рт. ст.), раннее начало, а также продолжительность процедуры не менее 12–16 ч в сутки [9, 30]. К осложнениям этого маневра относят смещение и окклюзию эндотрахеальной трубки, а также позиционные повреждения кожи и мягких тканей [9]. Таким образом, ИВЛ в положении на животе, проводимая в условиях адекватного мониторинга газообмена и гемодинамики и длительностью не менее 12 ч в сутки, может быть использована для минимизации ВАПЛ при тяжелом ОРДС с гипоксемией и высоким давлением в дыхательных путях, которые сохраняются несмотря на назначение низких ДО и миорелаксантов [16, 30].

*Миорелаксация.* Нейромышечная блокада может снижать риск ВАПЛ и пСИПЛ за счет подавления асинхронии, гарантированного поддержания протективного ДО и снижения работы (мощности) спонтанного дыхания. У пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ОРДС миорелаксанты улучшают оксигенацию и, предположительно, могут оказывать прямой противовоспалительный эффект (цисатракурий) [6, 35]. В 2010 г. L. Papazian et al. показали в рандомизированном исследовании у пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ОРДС (ACURASYS), что нейромышечная блокада и глубокая седация в течение 48 ч ассоциируются с улучшением выживаемости, сокращением продолжительности ИВЛ и уменьшением частоты случаев баротравмы [35]. Эти результаты были подтверждены метаанализом W. Alhazzani et al., включившим три исследования (цисатракурий) [13], хотя недавнее исследование ROSE не показало каких-либо преимуществ в улучшении клинических исходов [34]. Неблагоприятные последствия нейромышечной блокады включают полинейромиопатию критических состояний (особенно у пациентов, получающих глюкокортикоиды), а также осложнения глубокой седации, включая гемодинамическую нестабильность [13, 34].

По всей видимости, обеспечение ранней миорелаксации целесообразно при рефрактерной гипоксемии ( $PaO_2/FiO_2$  менее 100–150 мм рт. ст.), которая сопровождается повышенным  $P_{ПЛАТО}$ , для достижения гарантированного протективного ДО

и профилактики пСИПЛ в тех случаях, когда синхронизацию пациента к вентилятору невозможно обеспечить за счет умеренной седации и коррекции параметров вентиляции.

*Альвеолярный рекрутмент и концепция открытых легких – не для каждого пациента?* В основе концепции «открытых легких» лежит маневр АР в комбинации с персонализированным подбором ПДКВ [25, 33]. Успешный маневр АР с последующим подбором ПДКВ требует временного повышения давления в дыхательных путях для раскрытия спавшихся альвеол и предотвращения ателекто- травмы. В 2016 г. М. Pignone et al. в проспективном исследовании в ОИТ терапевтического и хирургического профиля показали, что АР с последующим повышением ПДКВ (12 см вод. ст.) может улучшить механику дыхания у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>) [37]. Вместе с тем ряд работ и последующих метаанализов не продемонстрировали существенных преимуществ по улучшению клинических исходов у пациентов, которым проводился маневр рекрутмента [17], а в исследовании ART, использовавшим достаточно агрессивную методологию АР с возможным повышением давления в дыхательных путях до 60 см вод. ст., летальность даже увеличилась [14]. Неблагоприятные последствия АР аналогичны таковым в случае с высоким ПДКВ и в некоторых случаях могут перевешивать потенциальную пользу. К осложнениям АР следует отнести транзиторную гипотензию, снижение сердечного выброса, аритмии, гипоксию, перерастяжение аэрированного функционального объема и баротравму (пневмоторакс) [4, 14].

Представляется целесообразным персонализировать выполнение АР для предотвращения ВАПЛ, воздерживаясь от данного маневра у пациентов с гиповолемией и риском аритмий, тяжелой сердечной недостаточностью и рефрактерным шоком, а также с высоким риском баротравмы. Оптимальная методология АР окончательно не определена; как и в случае с ПДКВ, она должна быть ориентирована на снижение как ДО, так и давлений в дыхательных путях. В противном случае, несмотря на улучшение оксигенации, повышенное давление может способствовать статическому повреждению легких [31]. В этом контексте, спустя 25 лет после принятия оригинальной концепции В. Lachmann (1992): «*Раскройте легкие и держите их открытыми*» [27], очевидный диссонанс между потенциальными преимуществами АР и повышенным риском статического ВАПЛ заставили Р. Pelosi et al. провозгласить альтернативный девиз: «*Закройте легкие и оставьте их в покое*» [36]. Противоречивое влияние рекрутмента и высокого ПДКВ на отек легких и системную гемодинамику (системная гипотензия и рост центрального венозного давления), риск статического натяжения и перерастяжения легких, а также появление новой концепции «допустимого ателектазирования» подтверждают необходимость активного применения

методики «открытых легких» только у пациентов с доказанным потенциалом к рекрутабельности легочной ткани [36, 45].

### **Персонализированный подход к профилактике ВАПЛ при ОРДС**

Приоритеты в профилактике ВАПЛ и улучшения клинических исходов ОРДС постепенно начинают смещаться в сторону ограничения повреждающей силы и энергии [17, 26, 32]. В связи с этим необходимым условием для персонализации респираторных параметров становится оценка легочных объемов, гетерогенности повреждения, степени отека, транспульмонального давления и газообмена. Уменьшение ЧД и ДО приводит к снижению минутного объема вентиляции и повреждающей силы, однако может сопровождаться перmissiveй гиперкапнией (РаСО<sub>2</sub> 45–70 мм рт. ст.). Повреждающий эффект чрезмерных спонтанных дыхательных усилий пациента может быть нивелирован за счет седации и/или миорелаксации и повышения ПДКВ. Такой подход уменьшает колебания транспульмонального давления, работу спонтанного дыхания, реакцию на перmissiveйную гиперкапнию и, наконец, риск пСИПЛ [35, 48]. Важно отметить, что при выборе параметров ИВЛ должны быть оптимизированы все детерминанты силы и энергии. В этом контексте могут быть использованы пошаговое изменение ПДКВ (контролируемое по величинам Р<sub>DRIVE</sub> и ДО), подбор минимального минутного объема вентиляции, ЧД, величины и профиля потока, а также отношения вдоха к выдоху. Так, было предположено, что соотношение вдоха к выдоху от 1 : 1 до 1,5 : 1 ассоциируется с уменьшением повреждения легких и обеспечивает более безопасный контролируемый постоянный профиль потока [17, 32].

### **Протективная вентиляция у пациентов ОИТ без ОРДС**

Пациенты ОИТ без ОРДС, нуждающиеся в проведении респираторной поддержки, представляют более гетерогенную когорту с точки зрения риска развития ВАПЛ, нежели больные с ОРДС (рис. 2). В свою очередь, эти пациенты могут быть разделены на три подгруппы:

- 1) пациенты с интактными легкими без факторов риска ОРДС,
- 2) пациенты с интактными легкими и наличием типичного фактора риска ОРДС (например, септический шок, аспирация, панкреатит и т. д.),
- 3) пациенты с гипоксемией, не соответствующей формальным критериям ОРДС.

Несмотря на отсутствие единого мнения относительно тактики протективной ИВЛ, многочисленные исследования показали, что поддержание низкого ДО может предотвратить развитие ВАПЛ и у пациентов с изначально интактными легкими [17, 43, 44]. Недавний метаанализ выявил, что поддержание протективного ДО приводит к снижению риска развития дыхательных осложнений, включая ателектазирование и пневмонию, уменьшает про-

должительность нахождения в ОИТ и стационаре и увеличивает количество дней без ИВЛ, но не влияет на выживаемость [44].

В отличие от стратегии низких ДО, доказавшей эффективность и безопасность, установка высокого уровня ПДКВ у этой группы пациентов ОИТ остается предметом активной дискуссии и, скорее всего, целесообразна лишь при значимом риске пСИПЛ, когда повышение ПДКВ способно уменьшить триггерированный ДО, не приводя к статическому повреждению [13, 48].

### Протективная вентиляция в периоперационном периоде

Ежегодно в мире выполняется более 310 млн хирургических вмешательств, при этом большинство из них требует обеспечения общей анестезии с нейромышечной блокадой и ИВЛ [24]. Многие вмешательства продолжаются более 2–3 ч, что ассоциируется с увеличением риска респираторных осложнений (рис. 2). Послеоперационные дыхательные осложнения (ПДО) у пациентов с интактными легкими встречаются достаточно часто (3–8% всех хирургических вмешательств) и представляют разнородную группу состояний, включающих ателектазирование, отек легких, послеоперационную пневмонию, плевриты, реинтубацию, потребность в послеоперационной респираторной поддержке и ОРДС [24, 42]. Общеизвестно, что ПДО увеличивают риск инфекционных и хирургических осложнений, продолжительность пребывания в ОИТ и стационаре, стоимость лечения и нагрузку на персонал, что обуславливает необходимость их первичной и вторичной профилактики (рис. 1) [42]. Влияние ПДО на летальность изучено недостаточно и требует дальнейшего анализа [20]. В связи с этим особую актуальность приобретают меры профилактики ПДО, среди которых важную роль играет протективная ИВЛ [5, 42].

Наиболее распространенным вариантом ПДО является ателектазирование, а наиболее тяжелым их проявлением – послеоперационный ОРДС, частота которого в общей популяции может превышать частоту ОРДС, связанного с нехирургическими причинами. Важнейший механизм периоперационного ВАПЛ – волюмотравма, поэтому ИВЛ с низким ДО имеет первостепенное значение для предотвращения ПДО. Тем не менее, несмотря на то что ряд исследований подтвердил преимущества периоперационной протективной ИВЛ, данная методика все еще недостаточно реализована в клинической практике [2, 20, 50]. Как и в случае ИВЛ в ОИТ, строгое поддержание низкого ДО в периоперационном периоде должно осуществляться параллельно с поддержанием умеренного уровня ПДКВ; подобный подход может значительно уменьшить повреждающие эффекты ИВЛ [42].

Большинство исследований протективной вентиляции в периоперационном периоде были выполнены у пациентов, перенесших обширные абдоминальные вмешательства. Так, в исследовании

IMPROVE показано, что вентиляция с «традиционным» ДО 10–12 мл/кг и нулевым ПДКВ увеличивает риск ПДО и длительность нахождения в стационаре по сравнению с ДО 6–8 мл/кг и ПДКВ 6–8 см вод. ст. [18]. Расширенный метаанализ A. Serpa Neto et al. (2015) также обнаружил тесную взаимосвязь между ДО и частотой дыхательных и экстрапульмональных осложнений после вмешательства [42].

На сегодняшний день не доказано, что высокие значения ПДКВ в периоперационном периоде несут дополнительные преимущества [42, 43]. В частности, исследование PROVELO (2014 г.) показало, что комбинация высокого ПДКВ с AP во время открытых абдоминальных вмешательств не предупреждает ПДО, при этом авторы пришли к выводу, что периоперационная протективная ИВЛ должна опираться на низкий ДО и относительно низкие значения ПДКВ без маневра AP [47]. Недавнее многоцентровое исследование PROBESE (2019 г.) также продемонстрировало, что применение высокого ПДКВ (> 12 см вод. ст.) и маневра AP у пациентов с ожирением (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>) не сопровождается снижением частоты ПДО в сравнении с относительно низким, «традиционным» ПДКВ (4 см вод. ст.) [9].

Перед хирургическим вмешательством для персонализации периоперационной стратегии защиты легких пациенты должны быть оценены на предмет риска развития ПДО путем использования специализированных шкал (LIPS, ARISCAT, SPORC) [5, 29]. Кроме установки протективных параметров ИВЛ при высоком риске ПДО, следует немедленно реализовать комплекс дополнительных профилактических мероприятий (рис. 1). Так, по сравнению с открытыми абдоминальными вмешательствами риск дыхательной недостаточности, ОРДС, легочных инфекций и тромбоэмболии может быть уменьшен при использовании лапароскопических методик [1].

Периоперационная инфузионно-трансфузионная терапия также может служить триггером послеоперационного ОРДС. В связи с этим у пациентов с высоким риском ПДО может быть рекомендована целенаправленная рестриктивная инфузионная стратегия [2]. Целесообразно избегать высоких доз миорелаксантов и опиоидов, а также более широко применять нейроксиальные методы анестезии, позволяющие сократить длительность ИВЛ или избежать ее проведения [39].

Общепринятые параметры протективной ИВЛ у хирургических пациентов представлены в табл. 3 и на рис. 2. Следует отметить, что в крупном observationalном исследовании LAS VEGAS (2017 г.) лишь пиковое давление (но не  $P_{\text{ПЛАТО}}$  или  $P_{\text{DRIVE}}$ !) было независимым предиктором ПДО; однако в ходе периоперационной персонализации ПДКВ следует минимизировать и значения  $P_{\text{DRIVE}}$  [29, 47]. Рутинное периоперационное повышение  $\text{FiO}_2$  более 60% не рекомендовано ввиду потенциально не-

благоприятных эффектов гипероксии и отсутствия убедительных доказательств положительного влияния высокой  $\text{FiO}_2$  на частоту хирургических инфекционных осложнений [3]. Снижение  $\text{FiO}_2$  со 100 до 80% в ходе преоксигенации (до и после наступления апноэ) обеспечивает адекватную профилактику адсорбционных ателектазов; тем не менее при трудных дыхательных путях может оказаться целесообразным применение  $\text{FiO}_2$  100%. Потенциальные преимущества снижения ЧД, скорости инспираторного потока и  $\text{FiO}_2$ , а также эффекты периоперационного АР требуют подтверждения в ходе новых исследований у различных категорий хирургических пациентов. В раннем послеоперационном периоде системы автоматизированного отлучения от ИВЛ могут уменьшить частоту и продолжительность эпизодов отклонений за пределы параметров безопасной респираторной поддержки, снизить нагрузку на медицинский персонал и повысить безопасность пациента [4].

## Заключение

На сегодняшний день золотым стандартом профилактики ВАПЛ и послеоперационных дыхательных осложнений является протективная респираторная поддержка с низким ДО и активным контролем давлений в дыхательных путях. Концепция повреждающей энергетической нагрузки при ОРДС заставляет более внимательно относиться к рутинной установке высоких значений ПДКВ и выполнению АР. В целом, парадигма ИВЛ сдвигается от формализованных подходов: «нормализации газообмена», раннего восстановления спонтанного дыхания и концепции «открытых легких» к персонализированным решениям, направленным на ограничение легочного повреждения у отдельно взятого пациента. При осуществлении ИВЛ в периоперационном периоде и в ОИТ необходимо учитывать факторы риска повреждения легких, сопутствующие заболевания, а также индивидуальные показатели механики дыхания.

**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. Борисов Д. Б., Истомин В. А., Киров М. Ю. Интраоперационная протективная искусственная вентиляция легких в абдоминальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - Т. 14, № 5. - С. 51–58.
2. Родионова Л. Н., Кузков В. В., Ильина Я. Ю. и др. Протективная вентиляция и послеоперационные дыхательные осложнения при обширных панкреатодуоденальных вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2016. - Т. 13, № 6. - С. 31–39.
3. Соколова М. М., Кузков В. В., Родионова Л. Н. и др. Кислород в интенсивной терапии и анестезиологии – друг или враг? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2015. - Т. 12, № 3. - С. 56–64.
4. Фот Е. В., Изотова Н. Н., Юдина А. С. и др. Автоматизированное прекращение респираторной поддержки после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2016. - Т. 13, № 5. - С. 22–29.
5. Храпов К. Н., Ковалев М. Г., Седов С. С. Подготовка к анестезии больных с сопутствующей патологией легких и высоким риском развития послеоперационных легочных осложнений // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 17, № 2. - С. 20–28.
6. Alhazzani W., Alshahrani M., Jaeschke R. et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care.* - 2013. - № 17. - P. R43.
7. Amato M. B., Barbas C. S., Medeiros D. M. et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation // *Am. J. Respir Crit Care Med.* - 1995. - Vol. 152. - P. 1835–1846.
8. Beitler J. R., Malhotra A., Thompson B. T. Ventilator-induced Lung Injury // *Clin. Chest Med.* - 2016. - Vol. 37. - P. 633–646.
9. Bloomfield R., Noble D. W., Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015. - Vol. 11. - CD008095.
10. Bluth T., Serpa Neto A., Schultz M. J. et al. Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the Protective Ventilation Network (PROVEnet) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. Effect of intraoperative high positive end-expiratory pressure (PEEP) with recruitment maneuvers vs low PEEP on postoperative pulmonary complications in obese patients: A randomized clinical trial // *JAMA.* - 2019. - Vol. 321. - P. 2292–2305.
11. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress
1. Borisov D.B., Istomin V.A., Kirov M.Yu. Peri-operative protective artificial pulmonary ventilation in abdomen surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 5, pp. 51-58. (In Russ.)
2. Rodionova L.N., Kuzkov V.V., Ilyina Ya.Yu. et al. Protective ventilation and post-operative respiratory complications in extensive pancreaticoduodenal surgeries. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 31-39. (In Russ.)
3. Sokolova M.M., Kuzkov V.V., Rodionova L.N. et al. Oxygen in the intensive care and anesthesiology - friend or enemy? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 56-64. (In Russ.)
4. Fot E.V., Izotova N.N., Yudina A.S. et al. Automated weaning of respiratory support after aortocoronary bypass on the beating heart. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 22-29. (In Russ.)
5. Khrapov K.N., Kovalev M.G., Sedov S.S. Preparation for anesthesia of patients with concomitant lung pathology and a high risk of developing post-operative pulmonary complications. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 20-28. (In Russ.)
6. Alhazzani W., Alshahrani M., Jaeschke R. et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care*, 2013, no. 17, pp. R43.
7. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am. J. Crit. Care Med.*, 1995, vol. 152, pp. 1835-1846.
8. Beitler J.R., Malhotra A., Thompson B.T. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin. Chest Med.*, 2016, vol. 37, pp. 633-646.
9. Bloomfield R., Noble D.W., Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015, vol. 11, CD008095.
10. Bluth T., Serpa Neto A., Schultz M.J. et al. Writing Committee for the PROBESE Collaborative Group of the Protective Ventilation Network (PROVEnet) for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. Effect of intraoperative high positive end-expiratory pressure (PEEP) with recruitment maneuvers vs low PEEP on postoperative pulmonary complications in obese patients: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2019, vol. 321, pp. 2292-2305.
11. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress

- syndrome: Systematic review and meta-analysis // *JAMA*. - 2010. - Vol. 303. - P. 865-873.
12. Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 195. - P. 438-442.
  13. Brower R. G., Matthay M. A., Schoenfeld D. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 1301-1308.
  14. Cavalcanti A. B., Suzumura E. A., Laranjeira L. N. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial // *JAMA*. - 2017. - Vol. 318. - P. 1335-1345.
  15. Chiumello D., Carlesso E., Cadringer P. et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2008. - Vol. 178. - P. 346-355.
  16. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E. C. et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 195. - P. 1253-1263.
  17. Fielding-Singh V., Matthay M. A., Calfee C. S. Beyond low tidal volume ventilation: treatment adjuncts for severe respiratory failure in acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* - 2018. - Vol. 46. - P. 1820-1831.
  18. Futier E., Constantin J. M., Paugam-Burtz C. et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - Vol. 369. - P. 428-37.
  19. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of "baby lung" // *Intens. Care Med.* - 2005. - Vol. 31. - P. 776-784.
  20. Guay J., Ochroch E. A., Kopp S. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in adults without acute lung injury // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2018. - CD011151.
  21. Guerin C., Papazian L., Reignier J. et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials // *Crit. Care*. - 2016. - Vol. 20. - P. 384.
  22. Guerin C., Reignier J., Richard J. C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - Vol. 368. - P. 2159-2168.
  23. Guldner A., Pelosi P., Gama de Abreu M. Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome // *Curr. Opin. Crit. Care*. - 2014. - Vol. 20. - P. 69-76.
  24. International Surgical Outcomes Study (ISOS) group. Prospective observational cohort study on grading the severity of postoperative complications in global surgery research // *Br. J. Surg.* - 2019. - Vol. 106. - P. e73-e80.
  25. Kacmarek R. M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial // *Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 44. - P. 32-42.
  26. Katira B. H. Ventilator-Induced Lung Injury: classic and novel concepts // *Respir. Care*. - 2019. - Vol. 64. - P. 629-637.
  27. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open // *Intens. Care Med.* - 1992. - Vol. 18. - P. 319-321.
  28. Laffey J. G., Madotto F., Bellani G. et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study // *Lancet Respir Med.* - 2017. - Vol. 5. - P. 627-638.
  29. LAS VEGAS. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS — an observational study in 29 countries // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2017. - Vol. 34. - P. 492-507.
  30. 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. - Vol. 173. - P. 1233-1239.
  31. Marini J. J., Rocco P. R. M., Gattinoni L. Static and dynamic contributors to VILI in clinical practice: pressure, energy, and power // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201. - P. 767-774.
  32. Marini J. J. Evolving concepts for safer ventilation // *Crit. Care*. - 2019. - Vol. 23 (Suppl. 1). - P. 114.
  33. Meade M. O., Cook D. J., Guyatt G. H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2010, vol. 303, pp. 865-873.
  12. Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, pp. 438-442.
  13. Brower R.G., Matthay M.A., Schoenfeld D. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342, pp. 1301-1308.
  14. Cavalcanti A.B., Suzumura E.A., Laranjeira L.N. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, vol. 318, pp. 1335-1345.
  15. Chiumello D., Carlesso E., Cadringer P. et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, vol. 178, pp. 346-355.
  16. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C. et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, pp. 1253-1263.
  17. Fielding-Singh V., Matthay M.A., Calfee C.S. Beyond low tidal volume ventilation: treatment adjuncts for severe respiratory failure in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, pp. 1820-1831.
  18. Futier E., Constantin J.M., Paugam-Burtz C. et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, pp. 428-37.
  19. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intens. Care Med.*, 2005, vol. 31, pp. 776-784.
  20. Guay J., Ochroch E.A., Kopp S. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in adults without acute lung injury. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2018, CD011151.
  21. Guerin C., Papazian L., Reignier J. et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, pp. 384.
  22. Guerin C., Reignier J., Richard J.C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 368, pp. 2159-2168.
  23. Guldner A., Pelosi P., Gama de Abreu M. Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2014, vol. 20, pp. 69-76.
  24. International Surgical Outcomes Study (ISOS) group. Prospective observational cohort study on grading the severity of postoperative complications in global surgery research. *Br. J. Surg.*, 2019, vol. 106, pp. e73-e80.
  25. Kacmarek R.M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, pp. 32-42.
  26. Katira B.H. Ventilator-Induced Lung Injury: classic and novel concepts. *Respir. Care*, 2019, vol. 64, pp. 629-637.
  27. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intens. Care Med.*, 1992, vol. 18, pp. 319-321.
  28. Laffey J.G., Madotto F., Bellani G. et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, pp. 627-638.
  29. LAS VEGAS. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS — an observational study in 29 countries. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2017, vol. 34, pp. 492-507.
  30. 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, vol. 173, pp. 1233-1239.
  31. Marini J.J., Rocco P.R.M., Gattinoni L. Static and dynamic contributors to VILI in clinical practice: pressure, energy, and power. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, pp. 767-774.
  32. Marini J.J. Evolving concepts for safer ventilation. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, suppl. 1). - P. 114.
  33. Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure

- for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial // *JAMA*. - 2008. - Vol. 299. - P. 637-645.
34. Moss M., Huang D. T., Brower R. G., National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2019. - Vol. 380. - P. 1997-2008.
  35. Papazian L., Forel J. M., Gacouin A. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2010. - Vol. 363. - P. 1107-1116.
  36. Pelosi P., Rocco P. R. M., Gama de Abreu M. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury // *Crit. Care*. - 2018. - Vol. 22. - P. 72.
  37. Pirrone M., Fisher D., Chipman D. et al. Recruitment maneuvers and positive end-expiratory pressure titration in morbidly obese ICU patients // *Crit. Care Med.* - 2016. - Vol. 44. - P. 300-307.
  38. Richard J. C., Marque S., Gros A. et al. The REVA research network/ Feasibility and safety of ultra-low tidal volume ventilation without extracorporeal circulation in moderately severe and severe ARDS patients // *Intens. Care Med.* - 2019. - Vol. 45. - P. 1590-1598.
  39. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials // *BMJ*. - 2000. - Vol. 321. - P. 1493.
  40. Santacruz C. A., Pereira A. J., Celis E. et al. Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A Systematic Review // *Crit. Care Med.* - 2019. - Vol. 47. - P. 1680-1691.
  41. Serpa Neto A., Deliberato R. O., Johnson A. E. W. et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts // *Intens. Care Med.* - 2018. - Vol. 44. - P. 1914-1922.
  42. Serpa Neto A., Hemmes S. N., Barbas C. S. et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis // *Anesthesiology*. - 2015. - Vol. 123. - P. 66-78.
  43. Serpa Neto A., Hemmes S. N., Barbas C. S. et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet Respir. Med.* - 2016. - Vol. 4. - P. 272-280.
  44. Serpa Neto A., Simonis F. D., Barbas C. S. et al. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis // *Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 43. - P. 2155-2163.
  45. Smetkin A. A., Kuzkov V. V., Suborov E. V. et al. Increased extravascular lung water reduces the efficacy of alveolar recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Res. Pract.* - 2012. - article ID 606528.
  46. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 2095-2104.
  47. The PROVE Network Investigators, Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. - 2014. - Vol. 384. - P. 495-503.
  48. Yoshida T., Grieco D. L., Brochard L. et al. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing // *Curr. Opin. Crit. Care*. - 2020. - Vol. 26, № 1. - P. 59-65.
  49. Yoshida T., Nakahashi S., Nakamura M. A. M. et al. Volume-controlled ventilation does not prevent injurious inflation during spontaneous effort // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 196. - P. 590-601.
  50. Young C. C., Harris E. M., Vacchiano C. et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations // *Br. J. Anaesth.* - 2019. - Vol. 123. - P. 898-913.
  - for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, vol. 299, pp. 637-645.
  34. Moss M., Huang D.T., Brower R.G., National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, pp. 1997-2008.
  35. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 363, pp. 1107-1116.
  36. Pelosi P., Rocco P.R.M., Gama de Abreu M. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 72.
  37. Pirrone M., Fisher D., Chipman D. et al. Recruitment maneuvers and positive end-expiratory pressure titration in morbidly obese ICU patients. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, pp. 300-307.
  38. Richard J.C., Marque S., Gros A. et al. The REVA research network/ Feasibility and safety of ultra-low tidal volume ventilation without extracorporeal circulation in moderately severe and severe ARDS patients. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, pp. 1590-1598.
  39. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*, 2000, vol. 321, pp. 1493.
  40. Santacruz C.A., Pereira A.J., Celis E. et al. Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A Systematic Review. *Crit. Care Med.*, 2019, vol. 47, pp. 1680-1691.
  41. Serpa Neto A., Deliberato R.O., Johnson A.E.W. et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, pp. 1914-1922.
  42. Serpa Neto A., Hemmes S.N., Barbas C.S. et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology*, 2015, vol. 123, pp. 66-78.
  43. Serpa Neto A., Hemmes S.N., Barbas C.S. et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir. Med.*, 2016, vol. 4, pp. 272-280.
  44. Serpa Neto A., Simonis F.D., Barbas C.S. et al. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, pp. 2155-2163.
  45. Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Suborov E.V. et al. Increased extravascular lung water reduces the efficacy of alveolar recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Res. Pract.*, 2012, - article ID 606528.
  46. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, pp. 2095-2104.
  47. The PROVE Network Investigators, Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2014, vol. 384, pp. 495-503.
  48. Yoshida T., Grieco D.L., Brochard L. et al. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2020, vol. 26, no. 1, pp. 59-65.
  49. Yoshida T., Nakahashi S., Nakamura M.A.M. et al. Volume-controlled ventilation does not prevent injurious inflation during spontaneous effort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 196, pp. 590-601.
  50. Young C.C., Harris E.M., Vacchiano C. et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *Br. J. Anaesth.*, 2019, vol. 123, pp. 898-913.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.

**Кузьков Всеволод Владимирович**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
Тел.: (8182) 63-29-86.  
E-mail: v\_kuzkov@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8191-1185>

**Лapин Константин Сергеевич**

E-mail: lapin1815@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2282-1419>

**Фот Евгения Владимировна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
Тел.: (8182) 63-29-86.  
E-mail: ev\_fot@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0052-8086>

**Киров Михаил Юрьевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.  
Тел.: (8182) 63-29-86.  
E-mail: mikhail\_kirov@hotmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4375-3374>

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Northern State Medical University,  
51, Troitsky Ave.,  
Arkhangelsk, 163000.

**Vsevolod V. Kuzkov**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (8182) 63-29-86.  
Email: v\_kuzkov@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8191-1185>

**Konstantin S. Lapin**

Email: lapin1815@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2282-1419>

**Evgeniya V. Fot**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (8182) 63-29-86.  
Email: ev\_fot@mail.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0052-8086>

**Mikhail Yu. Kirov**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (8182) 63-29-86.  
Email: mikhail\_kirov@hotmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4375-3374>



## Когда начинать антибиотикотерапию у пациентов с сепсисом?

В. А. РУДНОВ<sup>1,2</sup>, А. У. ЛЕКМАНОВ<sup>3</sup>, В. А. БАГИН<sup>1,2</sup>, М. Н. АСТАФЬЕВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>МАУЗ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

<sup>3</sup>НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (SSC), антибиотики следует вводить в течение 1-го ч после констатации развития сепсиса, а центры Medicare & Medicaid Services предписывают вводить их в течение 3 ч после постановки этого диагноза.

**Цель:** анализ данных литературы в отношении времени старта антибактериальной терапии (АБТ) при поступлении пациента с сепсисом в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Результаты.** На сегодняшний момент времени на основании анализа литературы нельзя сделать обоснованный вывод о преимуществе введения антибиотика в течение 1 ч после поступления в лечебное учреждение пациента с сепсисом. В подавляющем большинстве случаев антибиотик следует вводить до 3 ч в рамках выполнения комплекса ранней ИТ (bundle). Изменение временного алгоритма по введению препарата связано с гетерогенностью клинической ситуации, отсутствием единого «сценария» взаимодействия инфекта и макроорганизма, необходимостью проведения расширенной диагностики.

**Заключение.** Предпочтение следует отдавать индивидуальному выбору времени старта АБТ, в том числе в зависимости от анамнеза и клинико-лабораторных характеристик при поступлении в ОРИТ. При этом начало АБТ не должно превышать 3 ч.

**Ключевые слова:** сепсис, время старта антибактериальной терапии

**Для цитирования:** Руднов В. А., Лекманов А. У., Багин В. А., Астафьева М. Н. Когда начинать антибиотикотерапию у пациентов с сепсисом? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 62-70. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-62-70

## When to start antibiotic therapy in patients with sepsis in the ICU?

V. A. RUDNOV<sup>1,2</sup>, A. U. LEKMANOV<sup>3</sup>, V. A. BAGIN<sup>1,2</sup>, M. N. ASTAFIEVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>Institute of Clinical Surgery by Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

According to the recommendations of the Surviving Sepsis Campaign (SSC), antibiotics should be administered within 1 hour after the onset of sepsis, and the centers for Medicare & Medicaid Services prescribe their administration within 3 hours.

**The objective** of this publication is to analyze the literature data on the start time of ABT when a patient with sepsis is admitted to the ICU.

**Results.** Currently, basing on literature analysis, it is impossible to conclude about advantages of administering an antibiotic within an hour after the patient with sepsis is admitted to a medical unit. In the vast majority of cases, an antibiotic should be administered up to three hours of the early IT complex (bundle). The change in the time algorithm for drug administration is due to the heterogeneity of the clinical situation, the lack of the unified "scenario" of interaction between the infection and host, and the need for more detail diagnostics.

**Conclusion.** It is preferable to approach each case individually when deciding about the time to start ABT, considering the history, clinical and laboratory characteristics by the admission to the ICU. However, ABT should be started within 3 hours in any case.

**Key words:** sepsis, the start time of antibacterial therapy

**For citations:** Rudnov V. A., Lekmanov A. U., Bagin V. A., Astafieva M. N. When to start antibiotic therapy in patients with sepsis in the ICU? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 62-70. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-62-70

Для корреспонденции:

Астафьева Мария Николаевна  
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

Correspondence:

Maria N. Astafieva  
Email: mariaastafyeva@gmail.com

Полагают, что в настоящее время число пациентов с сепсисом в мире превышает 30 млн человек, из которых более 5 млн умирают [14]. Данные современной литературы свидетельствуют не только о росте числа случаев сепсиса, но также указывают на увеличение длительности стационарного лечения и возрастание частоты повторной госпитализации [29]. Для понимания затрат общества и пациентов следует отметить, что лечение больного с сепсисом и органной дисфункцией стоит около 25 тыс. долларов, при этом средняя стоимость одного случая нозокомиального сепсиса превышает 50 тыс. долларов [30]. Антибиотикотерапия (АБТ) относится к необходимым и обязательным ком-

понентам интенсивной терапии сепсиса. Своевременность введения антибиотиков признана важным фактором снижения смертности, связанной с сепсисом. Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (SSC), антибиотики следует вводить в течение 1-го ч после развития сепсиса и поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а центры Medicare & Medicaid Services предписывают вводить их в течение 3 ч. С позиций формальной логики вполне понятно, что чем раньше начата АБТ, тем должны быть лучше результаты лечения пациента: ожидается снижение летальности, сокращение длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре. Однако в этом положении

заставляют усомниться по крайней мере два обстоятельства. Во-первых, отсутствуют убедительные доказательства, что старт АБТ в 1-й ч от постановки диагноза снижает летальность в большей степени, чем ее начало в течение 3 ч. Во-вторых, полагаем, что в силу различных организационных причин начало АБТ в течение 1-го ч с момента поступления в стационар и выполнения диагностики объективно не всегда возможно. Нужно ли к этому стремиться и устранять препятствия, возникшие на пути реализации АБТ в один первый час? Кроме того, хорошо известно, что рост потребления антибиотиков способствует значительному увеличению уровня антибиотикорезистентности, который достиг масштабов глобального кризиса [17, 47]. Рекомендации Surviving Sepsis Campaign побуждают применять подход «сначала лечи, а потом задавай вопросы» к пациентам с любой возможностью серьезной инфекции. К сожалению, этот подход не учитывает трудности, с которыми сталкиваются клиницисты при диагностике, особенно когда пациенты изначально находятся в домах престарелых и имеют органный дисфункциональный, и в этой связи наблюдается высокий уровень гипердиагностики сепсиса, а следовательно, риск чрезмерного использования антибиотиков и причинения непреднамеренного вреда. Мы все больше открываем для себя нежелательные лекарственные явления, связанные с действием антибиотиков: органная дисфункция, повреждение митохондрий, негативное влияние на микробиоту в целом, рост грибов и увеличение числа инфекций, связанных с *Clostridium difficile* [3, 21, 42, 48]. Изложенная проблема носит далеко не академический характер, поскольку в официальных критериях качества оказания медицинской помощи при сепсисе указано, что АБТ должна быть начата в течение часа от поступления пациента в ОРИТ [1]. А в варианте большинства европейских стран при подозрении на инфекцию рекомендуется начать АБТ в отделении неотложной помощи (*Emergency department*). В России подобная структура, как правило, отсутствует.

Изложенная позиция по обязательному началу АБТ в течение часа от поступления в ОРИТ в отечественных документах появилась далеко не случайно и, по-видимому, за ее основу взято положение из международных рекомендаций SSC-2013 [11]. Однако рекомендации, в том числе по лечению тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом, предусматривают начало АБТ до 4 ч от поступления [46]. По нашему мнению, рекомендация SSC по началу АБТ, сделанная на основании работы А. Kumar et al. [24], явно устарела: она основана на ретроспективном исследовании; природа гипотонии может быть и неинфекционной; стремительно растет резистентность к антимикробным препаратам. Более того, с момента выхода работы прошло 14 лет, а ведь с 2016 г. изменились критерии септического шока [41]. В этой связи рекомендация по обязательной инициации АБТ в течение часа при сепсисе и его наиболее тяжелой клинической фор-

ме – септическом шоке – должна быть подвергнута повторному рассмотрению с позиций накопленного материала.

Цель: анализ данных литературы в отношении времени старта АБТ при поступлении пациента с сепсисом в ОРИТ и стационар.

## Результаты и дискуссия

Как следует из анализа литературы, весь ее накопленный массив можно разделить на две группы: а) работы, в которых описано начало АБТ в течение первых трех часов и более после постановки диагноза и поступления в ОРИТ, б) публикации с началом АБТ как компонента комплекса первоначальной интенсивной терапии сепсиса (в течение 6 ч).

*Проведение АБТ в течение первых трех часов и более от постановки диагноза.* Не будем отходить от имеющихся реалий и отметим, что пациент может болеть несколько дней до поступления, поэтому в действительности очень трудно определить, когда у него возник сепсис как осложнение локальной инфекции. По крайней мере при наличии очевидных клинических проявлениях сепсиса, наличии острой дыхательной недостаточности, шока, энцефалопатии, острого почечного повреждения или при геморрагическом синдроме он должен без задержки в приемном отделении поступить в ОРИТ или *Emergency department*. В этой связи отсчет времени о начале проведения АБТ идет от момента постановки диагноза в отделении интенсивной терапии. Единого мнения, основанного на преимуществах раннего старта АБТ (в течение 1-го ч), не сложилось. В частности, S. Sterling et al. на основании систематического обзора и метаанализа 11 исследований у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком ( $n = 11\ 017$ ) не отметили различий в летальности при начале АБТ в течение часа и более после постановки диагноза – относительный риск (ОР) = 1,46 (0,89–2,40);  $p = 0,13$  [43]. Подобная картина наблюдалась и при сравнении времени начала АБТ до 3 ч и более – 1,16 (0,92–1,46);  $p = 0,21$ .

К аналогичному заключению пришли M. Filbin et al. у 654 больных с септическим шоком, установив, что отношение шансов выживаемости не изменялось при начале АБТ в течение 1-го ч и более – ОР = 1,01 (0,94–1,08);  $p = 0,78$ . Согласно дизайну и позиции ее авторов, в исследование включались и пациенты с вагальной симптоматикой, на которых приходилось 37% от общего числа пациентов с септическим шоком. Эти больные были старше по возрасту, имели декомпенсированную и субкомпенсированную различную сопутствующую патологию. С неблагоприятным исходом на этапе интенсивной терапии, в отличие от не имеющего значения времени начала АБТ, независимо ассоциировали индекс шкалы SOFA, содержание лактата в крови при поступлении в ОРИТ и потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [13].

В работе S. Ryoo et al., в которую включено 715 пациентов с септическим шоком, также не отмечено повышения выживаемости при начале АБТ в 1-й ч от его развития по сравнению с периодом наблюдения, составляющим 5 ч. Первичный исход в данном исследовании оценивали на основании 28-дневной выживаемости. Отношение шансов выживаемости сравнивали на протяжении 5 ч после поступления в ОРИТ и начала АБТ: отношение шансов (ОШ) (1 ч) = 0,81 (0,45–1,45); ОШ (2 ч) = 0,72 (0,40–1,29); ОШ (3 ч) = 0,61 (0,30–1,25). Статистически значимая разница, как и в предыдущем исследовании, ассоциирующаяся с летальностью, выявлена у шкалы SOFA – 1,30 (1,17–1,44) и у уровня лактата в крови – ОШ = 1,66 (1,11–2,49) [34].

Подобное заключение делают J. Ascuntar et al., обращая внимание на то, что не обнаружено различий в ОШ выживаемости пациентов: 1,03 (0,63–1,70) как для получавших АБТ в течение 1-го, так и 3-го ч – 0,85 (0,61–1,20). В конечном итоге летальность не зависела от времени введения антибиотика и была сравнимой – 11,4 и 12,7% ( $p = 0,49$ ) [5].

К подобному заключению пришли и японские исследователи в своем многоцентровом исследовании (59 ОРИТ), проведенном с января 2016 г. по 31 марта 2017 г., разделив всех пациентов с сепсисом с органной дисфункцией и септическим шоком на группы в зависимости от времени проведения АБТ: 0–60; 61–120; 121–180; 181–240; 241–360; 361–1 440 мин. Авторы исследования не нашли взаимосвязи между временем внутривенного введения антибиотика и летальностью [2].

О значимом влиянии на конечный исход сепсиса целенаправленного (по результатам микробиологического исследования) выбора антибиотика при госпитальных инфекциях у хирургических больных по сравнению с агрессивным эмпирическим назначением антибиотиков сообщают T. Hranjec et al. Ими отмечены меньшая продолжительность терапии и снижение летальности с 27 до 13% ( $p = 0,015$ ) при ориентации на результаты микробиологического исследования. После добавления таких признаков, как пол, возраст, значение АРАСНЕ-II и локализации очага инфекции, риск смерти в случае агрессивной терапии возростал – ОШ = 2,5 (1,5–4,0) [19]. Очевидно, что в случае нозокомиальной инфекции эмпирическая терапия, в основе которой лежит назначение комбинации препаратов, перекрывающих по чувствительности возможный этиологический спектр, клинической пользы не имела.

Таким образом, при возникновении нозокомиального сепсиса должны доминировать диагностика, знание характера и уровня антибиотикорезистентности над временем старта АБТ. При внебольничном характере сепсиса проблемы, возникающие с резистентностью возбудителя к антибиотикам, пока разрешаются гораздо легче.

Вместе с тем появились рекомендации и противоположной направленности, которые получили доказательства проведения клинической эффектив-

ности АБТ в течение 1-го ч от поступления в ОРИТ. В частности, установлено снижение летальности при бактериемии и септическом шоке, связанных со *S. aureus*. Летальность повышалась в 1,3 (0,4–2,2) раза с каждым часом, если происходило запаздывание с АБТ. Между тем эти данные получены на общей популяции больных и при развитии септического шока отдельно не изучались [8]. Некоторые авторы утверждают о пользе старта АБТ в 1-й ч от поступления в ОРИТ, рассматривая всю популяцию пациентов с септическим шоком [40].

Для определения значения различных спорных компонентов, входящих в состав первоначального комплекса интенсивной терапии (bundle), в центре Medicare и Medicaid при оказании помощи пациентам с сепсисом исследовали целесообразность введения антибиотиков в течение первых 3 ч, инфузии кристаллоидов в дозе 30 мл/кг для всех пациентов с гипотензией и повторное измерение лактата в течение 6 ч при исходном повышении его уровня содержания в крови.

В результате проведенного исследования установлено, что выполнение комплекса первоначальной интенсивной терапии приводило к увеличению выживаемости пациентов с сепсисом независимо от времени начала антибактериальной терапии – в течение 1-го ч или 3 ч [33].

Несколько меньшее число пациентов вошло в работу C. Scheer et al. В результате внедрения протокола и 7,5-годичного наблюдения авторам удалось добиться снижения летальности с 64,2 до 45% и сократить длительность пребывания пациентов с сепсисом в стационаре с 44 до 36 дней. Возросла также комплаентность проведения АБТ в течение одного часа после установки диагноза. Однако судить о результативности АБТ трудно, поскольку авторы программы сообщили только о 9,7% больных с сепсисом и органной дисфункцией и септическим шоком, включенных в разработку. Отдельного субпопуляционного анализа они, к сожалению, не провели [36].

На «золотой час» при введении антибиотиков указывают врачи-акушеры Суринама при анализе материнской смертности, используя, правда, для вывода всего 29 наблюдений летальных исходов. Следует отметить, что клиника сепсиса имела место у 27 женщин до поступления в стационар. Наверное, это послужило одной из причин целенаправленной реализации протокола. Среди причин сепсиса доминировали пневмония, инфекция кожи и мягких тканей, эндометрит. Однако особенности оказания помощи в Суринаме, малое число наблюдений, внебольничный характер инфекции и скупая характеристика исходного статуса не позволяют высказаться однозначно в пользу 1-го ч АБТ по сравнению с 2–3 ч после родов [23].

В большом современном многоцентровом исследовании V. Liu et al. у пациентов с сепсисом в отделении неотложной помощи почасовые задержки при введении антибиотиков ассоциировались с

повышением риска летального исхода. Шансы на развитие неблагоприятного исхода увеличивались в пределах каждой страты тяжести общего состояния. Однако среднее время введения АБТ оказалось равным 2,1 ч (1,4–3,1). Таким образом, полученные авторами результаты не позволяют высказаться в пользу скорейшего введения антибиотика в 1-й ч. Запаздывание с введением антибиотика весьма немного, но статистически значимо отражалось на повышении летальности – 0,4% (0,1–0,8%);  $p = 0,02$  в случае сепсиса с ОД и 1,8% (0,8–3,0%);  $p = 0,001$  – септического шока. В связи с тем, что сравнения с началом АБТ в 1-й ч не происходило, а среднее время старта АБТ составляло более 2 ч, сделать заключение о преимуществе более раннего введения антибактериальных средств не представляется возможным [26].

Одно из последних многоцентровых исследований, насчитывающих 49 331 пациента из 149 госпиталей США, поставило своей главной целью изучение полезности трехчасового раннего комплекса интенсивной терапии. Оно показало, что на его выполнение в среднем уходило 1,3 ч (0,65–2,35). В рамках этого протокола более быстрое начало АБТ влияло на снижение госпитальной летальности, в отличие от инфузионной терапии, проведение которой не ассоциировалось со снижением частоты неблагоприятных исходов при сепсисе. Такой вывод сделан на основании того, что среднее время до начала внутривенной АБТ составляло 0,95 ч (0,35–1,95), при этом запаздывание с введением antimicrobного препарата на каждый час значимо увеличивало отношение шансов летального исхода – 1,04 (1,03–1,06);  $p < 0,001$ , но не инфузия кристаллоидов – 1,01 (0,99–1,02);  $p = 0,21$  [38]. Несмотря на то что среднее время старта АБТ составляло около 1 ч, его разброс (до 1,95 ч) не давал возможности сформулировать вывод о преимуществе введения антибиотика в течение 1-го ч после поступления.

Исследование I. Peltan et al., проведенное в 4 госпиталях с 2013 по 2017 гг., в которое вошло 10 811 пациентов с сепсисом, также не подтвердило пользы от АБТ в течение 1-го ч (door to antibiotic time). В этом исследовании авторы анализировали летальность в течение года [32].

*Старт АБТ как компонент шестичасового комплекса первоначальной интенсивной терапии сепсиса.* После выхода в свет первых рекомендаций SSC на больших массивах пациентов стали анализировать эффект от их внедрения в клиническую практику. При этом АБТ выполнялась, как правило, за пределами 1-го ч нахождения в стационаре. С. Shorr et al. проследили эффективность АБТ, начатой в отделениях неотложной помощи в течение 7 ч от поступления и более в двух группах больных, насчитывающих 221 человек. Ими было установлено, что различие в уровне летальности у пациентов с сепсисом зависело прежде всего от локализации первичного очага инфекции. В случае дебюта АБТ в течение 7 ч летальность была выше при сепсисе,

осложнившим течение пневмонии (39,8 против 29%;  $p < 0,016$ ), и ниже у пациентов, имевших инфекцию кожи и мягких тканей и аналогичным по времени началом АБТ (5,88 против 15,8%;  $p < 0,001$ ). Сравнили результаты лечения пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей и пневмонией внутри каждой нозологической группы. Сделан вывод о том, что увеличение сроков АБТ сказалось на больных с пневмонией и не влияло на результаты лечения пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей. Значит, играет роль и локализация инфекционного очага. При этом у выживших больных с инфекцией кожи и мягких тканей сроки пребывания в ОРИТ были меньше даже при позднем начале АБТ (3,34 против 4,55;  $p = 0,002$ ) [37].

В исследовании F. Machado, в которое вошло 21 103 пациента с сепсисом, показаны позитивные возможности шестичасового комплекса интенсивной терапии на уровне страны. Особо выделим, что F. Machado et al. отметили снижение летальности при выполнении шестичасового первоначального комплекса интенсивной терапии, анализируя колоссальное количество больных, госпитализированных в лечебно-профилактические учреждения различной формы собственности Бразилии. Так, следование шестичасовому комплексу первоначальной интенсивной терапии повысилось с 13,5 до 58,2% в частных госпиталях и с 7,4 до 15,7% в государственных [27]. В этих условиях обнаружилось довольно существенное снижение летальности в частных клиниках (с 47,6 до 27,2%;  $p = 0,0001$ ), более строго соблюдающих протокол. В государственных клиниках только в начальный период клинических исследований наблюдалось снижение летальности.

Не отмечая роль АБТ отдельно, F. Sadaka et al. также продемонстрировали клиническую эффективность шестичасового протокола для пациентов с сепсисом и септическим шоком. Они обратили внимание на снижение летальности при сепсисе с ОД с 28 до 14,5% ( $p < 0,01$ ) и септическом шоке с 46,7 до 18,5% ( $p < 0,0001$ ). Значительно сокращалось и время пребывания в ОРИТ – с 8,16 до 3,43 дня и, соответственно, стоимость лечения [35].

Выявлено статистически значимое различие годичной летальности среди пациентов, получавших АБТ в течение 3 ч и более после поступления в стационар – ОШ = 1,27 (1,13 – 1,43) в пользу назначения АБТ до 3 ч. Значимых различий в годичной летальности у больных со стартом АБТ в течение 1-го ч от момента госпитализации и превышающим данный период времени не наблюдалось – ОШ = 1,26 (0,98–1,62) [32]. С. Seymour et al., изучая ситуацию 2010–2012 гг., констатировали, что назначение антибиотика врачом имело место в среднем в течение 4,2 ч (2,7–8,0) после поступления, задержка с введением антибиотика в отделении неотложной помощи составляла 3,6 ч (2,1–7,5). Между тем отношение шансов смерти зависело как от времени обращения за медицинской помощью от момента

заболевания, так и от времени первого введения антибактериального препарата – 1,03 (1,00–1,05);  $p < 0,01$ . Значит, время введения АБП все же играет пусть крайне малую, но позитивную роль. Тем не менее, в силу самого дизайна исследования и его основных результатов, авторы также не смогли сформулировать заключение о преимуществах АБТ в 1-й ч пребывания в отделении неотложной помощи или реанимации [39].

Довольно несложно написать алгоритм и объем помощи в 1-й ч. Но будет ли выполнен он? Авторитетный специалист в области интенсивной терапии J. Gilbert считает, что зачастую планируемый объем помощи в течение 1-го ч от момента госпитализации не всегда может быть выполнен по объективным причинам [16]. На момент выхода этого материала международное сообщество врачей опубликовало заявление и петицию, которую подписали более 5 500 врачей из Канады, США, Европы и Великобритании [16].

Рекомендации, сделанные SSC, не носили и не несут обязательного к исполнению характера. Рекомендация и есть рекомендация, и превращать ее в обязательный для исполнения закон вряд ли оправдано. Известный реаниматолог-педиатр E. Melendez из детского госпиталя Д. Хопкинса (США) подчеркнул: начальный комплекс интенсивной терапии (bundle) с входящей в него АБТ – всего лишь одна из составных частей лечения. По мнению T. Abe, ранняя АБТ дает эффект в случае восстановленной тканевой перфузии и в результате выполнения всего комплекса интенсивной терапии.

В целом же клиническая эффективность АБТ будет определяться чувствительностью микроорганизма к антибиотикам, концентрацией препарата в тканях, особенностями его фармакокинетики, локализацией первичного очага (менингит, эндокардит), исходной тяжестью состояния больного и тканевым перфузионным давлением [20].

*АБТ как компонент терапии сепсиса в педиатрии.* Как и у взрослых, в рамках кампании SSC немедленное распознавание и лечение сепсиса в течение 1-го ч после постановки диагноза с применением противомикробных препаратов, инфузионной терапии и вазопрессорной поддержки являются основными направлениями интенсивной терапии, которые могут изменить прогноз. При этом АБТ является центральным компонентом лечения сепсиса: рекомендуется назначать эмпирическую антимикробную терапию в течение 1-го ч после выявления сепсиса или септического шока у детей.

Однако влияние времени введения антимикробных препаратов на смертность для педиатрических пациентов с сепсисом или септическим шоком неясно. Несколько исследований, оценивающих внедрение протокола ранней АБТ сепсиса в педиатрическом отделении неотложной помощи, показали сокращение времени до введения антимикробных препаратов, но повышение смертности не установлено [10, 25].

При мультивариантном анализе 1 179 детей с сепсисом в 54 специализированных больницах в штате Нью-Йорк (I. Evans et al.) завершение однокурсового комплекса, включавшего посев крови, антибиотики широкого спектра действия и болюсное введение 20 мл/кг кристаллоидов, было в значительной степени связано с более низким скорректированным риском внутрибольничной смертности по сравнению с незавершенным лечением в течение 1-го ч. Следовательно, как посчитали авторы, своевременное завершение однокурсового курса терапии может улучшить результаты при сепсисе у детей [12].

Однако такая реализация однокурсового пакета вызывает целый ряд опасений и возражений. Они сформулированы в статье P. E. Marik et al., которые указали, что такая благонамеренная политика может причинить непреднамеренный вред. В частности, выполнение однокурсового пакета потребовало бы рассматривать любого больного пациента с возможной инфекцией как септического, что немедленно вызвало бы введение жидкости и антибиотиков. А это может привести к необоснованному назначению антибиотиков и ятрогенной перегрузке жидкостью. Нам представляется, что можно полностью согласиться с последними доводами и продолжать движение в сторону персонализированной медицины [28].

Вместе с тем в нескольких исследованиях при педиатрическом сепсисе [6, 15, 44, 45] продемонстрировано, что отсроченная антимикробная терапия, превышающая 3 ч после распознавания сепсиса, была связана с повышенной летальностью в ОРИТ.

Интересные данные обнаружены M. Han et al., которые при анализе связи задержки АБТ и годовой летальности у 35 детей с сепсисом и 125 – с септическим шоком выявили, что задержка введения АБ до 3 ч не приводила к увеличению летальности в течение года (среднее время от распознавания сепсиса до антимикробной терапии составило 137 мин). Тем не менее увеличение смертности в течение года после перенесенного сепсиса отмечено у пациентов, которые получали противомикробные препараты  $\leq 1$  ч (ОР 3,8; 95%-ный ДИ 1,2–11,7) или  $> 3$  ч (ОР 3,5; 95%-ный ДИ 1,3–9,8) по сравнению с пациентами, получавшими антибиотики в течение первых трех часов антимикробной терапии. Следовательно, АБТ в 1-й ч была связана с увеличением смертности в течение одного года (ОР 5,5; 95%-ный ДИ 1,1–27,4) [18].

Еще более парадоксальные результаты были получены J. K. Creedon et al. в детском госпитале Чикаго. Среди 135 детей с сепсисом 42 (31%) ребенка получали АБТ в течение 1-го часа от распознавания критериев сепсиса. Оказалось, что именно у больных в группе введения антибиотиков в течение 1 ч от момента констатации сепсиса были более выраженные проявления синдрома множественной органной дисфункции, длительность вазоактивной терапии, время нахождения в ОРИТ и более

высокая смертность (4/42 против 0/93,  $p = 0,009$  (все значения  $p < 0,5$ ) [9].

Существенно, что, несмотря на недоказанную пользу у педиатрических пациентов, раннее введение antimicrobных препаратов все чаще используется в качестве показателя качества (N. Kisoop, V. Amado et al., R. Paul et al.), хотя, скорее, быстрое введение противомикробных препаратов является показателем интенсивности оказываемой помощи, а не причиной самой смертности [4, 22, 31].

*Обучение персонала отделений реанимации и интенсивной терапии.* Без обучения персонала и его понимания важности задуманного для рутинной клинической практики внедрение какой-либо программы потерпит неудачу. В этой связи крайне важно внедрение в среду персонала сути концепции, заключающейся в индивидуализации времени начала АБТ при общей тенденции к его сокращению. Следует понимать, что АБТ – лишь одна из ключевых составляющих интенсивной терапии наряду с адекватным контролем источника инфекции, респираторной поддержкой, инфузией, микробиологическим мониторингом. О пользе обучения свидетельствует публикация Н. Bruce et al. [7]. В ней показаны важность и правильность забора крови и других биосред на бактериологическое исследование, определение содержания лактата в крови, таких элементов, как АБТ, инфузия и методы ИВЛ. Свои особенности имеет и интенсивная терапия при нозо-

комиальном сепсисе, меры профилактики которого требуют также обучения всего персонала, участвующего в лечебно-диагностическом процессе [19].

### Заключение

На сегодняшний момент с позиции анализа литературы нельзя сделать однозначного обоснованного вывода о преимуществе введения антибиотика в течение 1 ч после поступления пациента с сепсисом в лечебное учреждение. В свою очередь позитивные результаты использования трех- или шестичасового комплекса ранней ИТ (bundle) по сравнению с его отсутствием не вызывают сомнения. В силу результатов данных исследований, а также позиции врачей международных сообществ критерии качества оказания помощи в части обязательного старта АБТ в течение 1-го ч после поступления в стационар должны быть пересмотрены. Изменение временного алгоритма по введению препарата связано с гетерогенностью клинической ситуации, отсутствием единого «сценария» взаимодействия инфекта и макроорганизма, необходимостью проведения расширенной диагностики, различной локализацией инфекционного очага. По-видимому, предпочтение следует отдавать индивидуальному выбору времени старта АБТ, в том числе в зависимости от анамнеза и клинико-лабораторных характеристик при поступлении в ОРИТ.

**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. Приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Электронный ресурс: [https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880] дата обращения: 29.06.2020.
2. Abe T., Kushimoto S., Tokuda Y. et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study // *Crit. Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 360.
3. Alverdy J. C., Krezalek M. A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome and the immunopathology of sepsis // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 337–347.
4. Amado V. M., Vilela G. P., Queiroz A. et al. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study // *J. Crit. Care*. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 103.
5. Ascuntar J., Mendoza D., Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score // *J. Intens. Care*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1–10.
6. Barboza C. L., Valete C. O. S., da Silva A. R. A. Bundle adherence of intravenous antibiotic resuscitation and vasopressor in children with severe sepsis or septic shock // *Indian J. Crit. Care Med.*: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 128–132.
7. Bruce H. R., Maiden J., Fedullo P. F. et al. Impact of nurse-initiated ED sepsis protocol on compliance with sepsis bundles, time to initial antibiotic administration, and in-hospital mortality // *J. Emerg. Nursing*. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 130–137.
8. Corl K. A., Zeba F., Caffrey A. R. et al. Delay in antibiotic administration is associated with mortality among septic shock patients with staphylococcus aureus bacteremia // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 525–532.

### REFERENCES

1. Edict no. 203n by the Russian Ministry of Health as of 10.05.2017 On Approval of Criteria for Assessing the Quality of Medical Care. (In Russ.) Available: [https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880] Accessed 29.06.2020.
2. Abe T., Kushimoto S., Tokuda Y. et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 360.
3. Alverdy J.C., Krezalek M.A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome and the immunopathology of sepsis. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 2, pp. 337–347.
4. Amado V.M., Vilela G.P., Queiroz A. et al. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J. Crit. Care*, 2011, vol. 26, no. 1, pp. 103.
5. Ascuntar J., Mendoza D., Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. *J. Intens. Care*, 2020, vol. 8, pp. 1–10.
6. Barboza C.L., Valete C.O.S., da Silva A.R.A. Bundle Adherence of Intravenous Antibiotic Resuscitation and Vasopressor in Children with Severe Sepsis or Septic Shock. *Indian J. Crit. Care Med.*, Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2020, vol. 24, no. 2, pp. 128–132.
7. Bruce H.R., Maiden J., Fedullo P.F. et al. Impact of nurse-initiated ED sepsis protocol on compliance with sepsis bundles, time to initial antibiotic administration, and in-hospital mortality. *J. Emerg. Nursing*, 2015, vol. 41, no. 2, pp. 130–137.
8. Corl K.A., Zeba F., Caffrey A.R. et al. Delay in antibiotic administration is associated with mortality among septic shock patients with staphylococcus aureus bacteremia. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 4, pp. 525–532.

9. Creedon J.K., Vargas S., Asaro L. A. et al. Timing of antibiotic administration in pediatric sepsis // *Pediatric emergency care*. – 2018. – Vol. 26. – Электронный ресурс: [https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/publishahead/Timing\_of\_Antibiotic\_Administration\_in\_Pediatric.98287.aspx] дата обращения: 29.06.2020.
10. Cruz A. T., Perry A. M., Williams E. A. et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. e758–e766.
11. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.
12. Evans I. V.R., Phillips G. S., Alpern E. R. et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis // *Jama*. – 2018. – Vol. 320, № 4. – P. 358–367.
13. Filbin M. R., Lynch J., Gillingham T. D. et al. Presenting symptoms independently predict mortality in septic shock: importance of a previously unmeasured confounder // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 10. – P. 1592–1599.
14. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 259–272.
15. Fletcher M., Hodgkiss H., Zhang S. et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer // *Pediatric blood & cancer*. – 2013. – Vol. 60, № 8. – P. 1299–1306.
16. Gilbert J. A. Sepsis care bundles: a work in progress // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 11. – P. 821–823.
17. Gregorowicz A. J., Costello P.G., Gajdosik D. A. et al. Effect of IV push antibiotic administration on antibiotic therapy delays in sepsis // *Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 47, № 1 (Supplement). – P. 774.
18. Han M., Fitzgerald J. C., Balamuth F. et al. Association of delayed antimicrobial therapy with one-year mortality in pediatric sepsis // *Shock (Augusta, Ga.)*. – 2017. – Vol. 48, № 1. – P. 29–35.
19. Hranjec T., Rosenberger L. H., Swenson B. et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12, № 10. – P. 774–780.
20. Jouffroy R., Vivien B. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: antibiotic action needs time and tissue perfusion to reach target // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 17.
21. Kalghatgi S., Spina C. S., Costello J. C. et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells // *Science translational medicine*. – 2013. – Vol. 5, № 192. – P. 192.
22. Kissoon N., Carcillo J.A., Espinosa V. et al. World federation of pediatric intensive care and critical care societies: global sepsis initiative // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 494–503.
23. Kodan L. R., Verschuereen K. J., Kanhai H. H. et al. The golden hour of sepsis: An in-depth analysis of sepsis-related maternal mortality in middle-income country Suriname // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0200281.
24. Kumar A., Roberts D., Wood K. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1589–1596.
25. Larsen G. Y., Mecham N., Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 6. – P. e1585–e1592.
26. Liu V. X., Fielding-Singh V., Greene J. D. et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196, № 7. – P. 856–863.
27. Machado F.R., Ferreira E. M., Sousa J. L. et al. Quality improvement initiatives in sepsis in an emerging country: does the institution's main source of income influence the results? An analysis of 21,103 patients // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 10. – P. 1650–1659.
28. Marik P. E., Farkas J. D., Spiegel R. et al. POINT: should the Surviving Sepsis Campaign guidelines be retired? Yes // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, № 1. – P. 12–14.
29. Meyer N., Harhay M. O., Small D. S. et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 354–360.
30. Paoli C. J., Reynolds M. A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States – an analysis based on timing of diagnosis and severity level // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 12. – P. 1889–1897.
9. Creedon J.K., Vargas S., Asaro L.A. et al. Timing of antibiotic administration in pediatric sepsis. *Pediatric Emergency Care*, 2018, vol. 26, Available: [https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/publishahead/Timing\_of\_Antibiotic\_Administration\_in\_Pediatric.98287.aspx] Accessed 29.06.2020.
10. Cruz A.T., Perry A.M., Williams E.A. et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*, 2011, vol. 127, no. 3, pp. e758–e766.
11. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 2, pp. 580–637.
12. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R. et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *Jama*, 2018, vol. 320, no. 4, pp. 358–367.
13. Filbin M.R., Lynch J., Gillingham T.D. et al. Presenting symptoms independently predict mortality in septic shock: importance of a previously unmeasured confounder. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 10, pp. 1592–1599.
14. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 3, pp. 259–272.
15. Fletcher M., Hodgkiss H., Zhang S. et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 2013, vol. 60, no. 8, pp. 1299–1306.
16. Gilbert J.A. Sepsis care bundles: a work in progress. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, no. 11, pp. 821–823.
17. Gregorowicz A.J., Costello P.G., Gajdosik D.A. et al. Effect of IV Push Antibiotic Administration on Antibiotic Therapy Delays in Sepsis. *Crit. Care Med.*, 2019, vol. 47, no. 1(supplement), pp. 774.
18. Han M., Fitzgerald J.C., Balamuth F. et al. Association of delayed antimicrobial therapy with one-year mortality in pediatric sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2017, vol. 48, no. 1, pp. 29–35.
19. Hranjec T., Rosenberger L.H., Swenson B. et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, no. 10, pp. 774–780.
20. Jouffroy R., Vivien B. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: antibiotic action needs time and tissue perfusion to reach target. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 17.
21. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C. et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. *Science Translational Medicine*, 2013, vol. 5, no. 192, pp. 192.
22. Kissoon N., Carcillo J.A., Espinosa V. et al. World federation of pediatric intensive care and critical care societies: global sepsis initiative. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 12, no. 5, pp. 494–503.
23. Kodan L.R., Verschuereen K.J., Kanhai H.H. et al. The golden hour of sepsis: An in-depth analysis of sepsis-related maternal mortality in middle-income country Suriname. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. e0200281.
24. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, no. 6, pp. 1589–1596.
25. Larsen G.Y., Mecham N., Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*, 2011, vol. 127, no. 6, pp. e1585–e1592.
26. Liu V.X., Fielding-Singh V., Greene J.D. et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 196, no. 7, pp. 856–863.
27. Machado F.R., Ferreira E.M., Sousa J.L. et al. Quality improvement initiatives in sepsis in an emerging country: does the institution's main source of income influence the results? An analysis of 21,103 patients. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 10, pp. 1650–1659.
28. Marik P.E., Farkas J.D., Spiegel R. et al. POINT: should the Surviving Sepsis Campaign guidelines be retired? Yes. *Chest*, 2019, vol. 155, no. 1, pp. 12–14.
29. Meyer N., Harhay M.O., Small D.S. et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 3, pp. 354–360.
30. Paoli C.J., Reynolds M.A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States – an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 12, pp. 1889–1897.

31. Paul R., Neuman M. I., Monuteaux M. C. et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. e273–e280.
32. Peltan I. D., Brown S. M., Bledsoe J. R. et al. ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, № 5. – P. 938–946.
33. Pepper D. J., Sun J., Cui X. et al. Antibiotic-and fluid-focused bundles potentially improve sepsis management, but high-quality evidence is lacking for the specificity required in the Centers for Medicare and Medicaid Service's sepsis bundle (SEP-1) // *Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 47, № 10. – P. 1290–1300.
34. Ryoo S. M., Kim W. Y., Sohn C. H. et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation // *Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 349, № 4. – P. 328–333.
35. Sadaka F., Tannehill D., Trottier S. et al. 1018: sepsis resuscitation bundle compliance and outcomes in septic shock patients // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 12. – P. 1–328.
36. Scheer C. S., Fuchs C., Kuhn S. O. et al. Quality improvement initiative for severe sepsis and septic shock reduces 90-day mortality: a 7.5-year observational study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 241–252.
37. Schorr C., Hunter K., Swierczynski P. et al. 1073: The relationship between Emergency Department length of stay and severe sepsis bundle compliance // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 12. – P. 270–271.
38. Seymour C. W., Gesten F., Prescott H. C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376, № 23. – P. 2235–2244.
39. Seymour C. W., Kahn J. M., Martin-Gill C. et al. Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 759.
40. Sherwin R., Winters M. E., Vilke G. M. et al. Does early and appropriate antibiotic administration improve mortality in emergency department patients with severe sepsis or septic shock? // *J. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 53, № 4. – P. 588–595.
41. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *Jama*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
42. Singh R., Sripada L., Singh R. Side effects of antibiotics during bacterial infection: mitochondria, the main target in host cell // *Mitochondrion*. – 2014. – Vol. 16. – P. 50–54.
43. Sterling S. A., Miller W. R., Pryor J. et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43, № 9. – P. 1907–1915.
44. van Paridon B. M., Sheppard C., Joffe A. R. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care // *Crit. Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 293.
45. Weiss S. L., Fitzgerald J. C., Balamuth F. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 11. – P. 2409–2417.
46. Welker J. A., Huston M., McCue J. D. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia // *Archives of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 168, № 4. – P. 351–356.
47. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Электронный ресурс: [<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>] дата обращения: 09.07.2020.
48. Wright J., Paauw D. S. Complications of antibiotic therapy // *Med. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 97, № 4. – P. 667–679.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

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

**Руднов Владимир Александрович**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
главного врача по службе анестезиологии и реанимации.  
Тел.: +7 (343) 266–95–06.  
E-mail: [vrudnov@mail.ru](mailto:vrudnov@mail.ru)

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

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

**Vladimir A. Rudnov**

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

**Багин Владимир Анатольевич**

кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением анестезиологии и реанимации.  
Тел.: +7 (343) 266-95-03.  
E-mail: baginvla@gmail.com

**Астафьева Мария Николаевна**

врач – анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

**Лекманов Андрей Устинович**

НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный  
научный сотрудник отдела хирургии детского возраста.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
E-mail: aulek@rambler.ru

**Vladimir A. Bagin**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (343) 266-95-03.  
Email: baginvla@gmail.com

**Maria N. Astafieva**

Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: mariaastafyeva@gmail.com

**Andrey U. Lekmanov**

Institute of Clinical Surgery by Pirogov Russian National  
Research Medical University, Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Chief Researcher of Pediatric Surgery Department.  
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997  
Email: aulek@rambler.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-71-79>

# Использование неинвазивной респираторной поддержки в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных

В. Е. РЮМИН, С. В. КИНЖАЛОВА, Г. Н. ЧИСТЯКОВА, И. И. РЕМИЗОВА, К. П. ШАКИРОВА

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

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ данных литературы по современным методам неинвазивной респираторной поддержки недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Рассмотрены положительные и отрицательные стороны используемых методов и устройств для неинвазивной вентиляции легких, которые в настоящее время нашли широкое применение в качестве стартового метода респираторной терапии в акушерских стационарах любого уровня, включая категории детей с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. Выбор устройства и тактики проведения часто зависит от укомплектованности и финансовой обеспеченности лечебных учреждений, а также от опыта врача, использующего специализированную аппаратуру.

**Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром новорожденных, биотравма, неинвазивная респираторная поддержка

**Для цитирования:** Рюмин В. Е., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Шакирова К. П. Использование неинвазивной респираторной поддержки в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 71-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-71-79

## Advanced approaches in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome using non-invasive respiratory support

V. E. RYUMIN, S. V. KINZHALOVA, G. N. CHISTYAKOVA, I. I. REMIZOVA, K. P. SHAKIROVA

Ural Research Institute of Maternity and Childhood, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The article analyzes literature data on modern methods of non-invasive respiratory support for premature newborns with respiratory distress syndrome. The article describes positive and negative aspects of the contemporary methods and devices of non-invasive lung ventilation widely used as a starting method of respiratory therapy in obstetrics units of any level, including children with extremely and very low birth weight. The choice of the device and management tactics often depends on the facilities and financial situation of medical units as well as on the experience of medical professionals using specialized equipment.

**Key words:** neonatal respiratory distress syndrome, biotrauma, non-invasive respiratory support

**For citations:** Ryumin V. E., Kinzhalova S. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I., Shakirova K. P. Advanced approaches in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome using non-invasive respiratory support. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 71-79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-71-79

### Для корреспонденции:

Рюмин Владислав Евгеньевич  
E-mail: vladish2018@mail.ru

### Correspondence:

Vladislav E. Ryumin  
Email: vladish2018@mail.ru

Развитие и совершенствование технологического оборудования искусственной вентиляции легких в области интенсивной терапии в сочетании с улучшением качества образования неонатологов позволяют увеличить выживаемость недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Ведущей причиной заболеваемости в группе недоношенных детей в гестационном возрасте менее 32 нед. является синдром дыхательных расстройств, или респираторный дистресс-синдром (РДС), встречаемость которого обратно пропорциональна сроку гестации при рождении [43, 48]. Так, из 8 156 детей, рожденных в Европе, данные о которых были представлены в Vermont Oxford Network, по результатам исследования D. G. Sweet et al. (2019), диагноз РДС регистрировался у 80% детей в сроке гестации 28 нед. и увеличивался до 90% при рождении на 24-й нед. гестации [48].

### Основы патогенеза респираторного дистресс-синдрома новорожденных

В основе этиопатогенеза РДС у недоношенных новорожденных лежит морфофункциональная незрелость легочной ткани в сочетании с наруше-

нием синтеза и экскреции легочного сурфактанта на фоне неблагоприятных воздействий: внутриутробной инфекции, асфиксии в родах, постнатальной гипоксии [39, 51]. Сурфактантная система состоит из трех компонентов: поверхностной пленки из фосфолипидных и липопротеидных комплексов, гидрофильного слоя (гипофазы), а также клеточного компонента (пневмоциты 2-го типа и клетки Клара) [40, 44, 47]. Сурфактант секретируется пневмоцитами 2-го типа, выстилающими 3% поверхности альвеол, и представляет собой комплексное образование, состоящее из фосфолипидов и специфических белков – субъединиц А, В и С. Степень зрелости легочной ткани и сурфактанта находится в прямой зависимости от гестационного возраста новорожденного. Так, в ходе внутриутробного развития легких сурфактантная система проходит через два механизма созревания: первый – ранний (метилирование этаноламина) протекает с 20-й по 35-ю нед. гестации, основным компонентом сурфактанта по данному пути является лецитин II типа, который обладает высокой чувствительностью к внешним факторам, таким как гипоксия, гиперкапния,

ацидоз, гипо- или гипертермия. Второй – поздний (фосфотидилхолиновый путь) – начиная с 35-й нед. внутриутробной жизни, при синтезе сурфактанта по данному пути основным компонентом выступает лецитин I типа, более устойчивый к повреждающим факторам. Воздействие внешних вышеперечисленных повреждающих факторов значительно ускоряет период полураспада сурфактанта (обычно длящийся от 10 до 20 ч), что оказывает влияние на тяжесть течения РДС новорожденного [20].

Синтез сурфактанта инициируют: глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эстрогены, адреналин и норадреналин. Сурфактант обладает многими функциями: стимулирует фагоцитоз альвеолярных макрофагов, стабилизирует альвеолоциты, агрегирует бактерии и вирусы, снижает темпы развития системной воспалительной реакции (СВР). Наиболее важная функция сурфактанта – это снижение поверхностного натяжения на границе воздух – ткань, что поддерживает альвеолы в расправленном состоянии на выдохе и способствует созданию адекватного мукоцилиарного клиренса [19, 46]. Эндогенный сурфактант определяется с 24-й нед. гестации, однако его активная продукция инициируется с 28-й нед. Интенсивность выброса сурфактанта нарастает к моменту родов, что обуславливает расправление легких в момент первого вдоха [6, 7, 39, 44].

Дефицит сурфактанта приводит к спадению альвеол на выдохе с последующим формированием ателектазов легких. Вследствие этого уменьшаются функциональная остаточная емкость (ФОЕ), дыхательный объем и жизненная емкость легких, возрастает мертвое анатомическое пространство, а также отношение объема мертвого анатомического пространства к легочному объему [7, 30, 44]. Как следствие, увеличивается работа дыхания, возникает внутрилегочное шунтирование крови, нарастает гиповентиляция легких [36]. Благодаря этому повышается проницаемость альвеолярно-капиллярных мембран, отмечаются застои крови в капиллярах, диффузный интерстициальный отек и растяжение лимфатических сосудов. Ранними биохимическими последствиями РДС новорожденных, связанного с дефицитом сурфактанта, являются: гипоксемия, гиперкапния, респираторно-метаболический ацидоз [48].

На фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности с высокой частотой развиваются нарушения функции сердечно-сосудистой системы: вторичная легочная гипертензия с право-левым шунтом крови через функционирующие фетальные коммуникации; транзиторная дисфункция миокарда желудочков; системная гипотензия и нарушение микроциркуляции крови [2, 33, 36, 43, 44, 48].

#### **Концепция вентилятор-ассоциированного повреждения легких (Ventilator induced lung injury)**

Введение понятия РДС в клиническую практику сопровождалось неоднозначными теориями возникновения данного патологического состояния. Так,

изучение вопроса на модели экспериментальных животных привело к формированию гипотезы о вентилятор-ассоциированном повреждении легких (VILI – *Ventilator Induced Lung Injury*) – повреждении легких, вызванном проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [44]. Современные представления о разновидностях, этиологии и патогенезе VILI сложились на основании данных, полученных более чем в сотне экспериментальных исследований, выполненных за последующие годы [24, 38]. В 1993 г. J. C. Parker et al. предложили классификацию повреждения легких, обусловленную ИВЛ, включающую: волюмотравму, баротравму, ателектотравму, биотравму и токсичность кислорода [41].

Концепция биотравмы – это совокупность биохимических процессов высвобождения воспалительных медиаторов вследствие механической вентиляции. Цитокины являются низкомолекулярными белками – межклеточными трансмиттерами сигнала, участвующими в воспалительном ответе, и продуцируются клетками бронхиального и альвеолярного эпителия.

В настоящее время доказано, что цитокины участвуют в защитных механизмах ранней адаптации новорожденного ребенка при колонизации слизистых оболочек и кожи ребенка микроорганизмами [24]. В условиях критического состояния происходит чрезмерный выброс цитокинов, из защитников они превращаются в агрессоров, происходит реализация клинических и лабораторных признаков СВР. Баланс между провоспалительными цитокинами (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) и противовоспалительными (IL-4, IL-10, TGF $\beta$ ) является существенным для формирования иммунного ответа [2, 43, 50].

В экспериментальных работах выявлены значительные изменения концентрации воспалительных цитокинов в аспирате трахеобронхиального дерева при проведении ИВЛ в различных режимах, что обуславливает теоретическую базу изучения вентилятор-индуцированного повреждения легких и позволяет рассматривать выброс медиаторов воспаления в кровотоки как СВР организма в ответ на механическое повреждение легких [24, 35]. В зарубежной литературе рядом авторов определена роль матриксных металлопротеиназ (ММП-9), а также провоспалительных интерлейкинов (IL-8, IL-16, IL-18) в формировании иммунного ответа у новорожденных с РДС. Установлено, что степень тяжести исходного состояния новорожденных детей с РДС коррелирует с уровнем про- и противовоспалительных цитокинов. Кроме того, концентрация матричных металлопротеиназ находится в прямой зависимости от степени поражения легочной ткани [8, 24, 34].

С середины XX в. основной стратегией терапии РДС новорожденных была интубация трахеи и ИВЛ (инвазивная ИВЛ) в сочетании с эндотрахеальным введением препаратов сурфактанта [1, 5, 23]. Несмотря на то что данная терапия является достаточно эффективной, на сегодняшний

день неоспоримым является тот факт, что высокая степень инвазивности ИВЛ обуславливает развитие множества осложнений, среди которых можно выделить бронхолегочную дисплазию, развивающуюся в связи с повреждением бронхоальвеолярных структур морфофункционально незрелых легких новорожденных [3, 18, 25, 29].

CPAP-терапия (*Constant Positive Airway Pressure* – постоянное положительное давление) сочетает в себе доставку кислородно-воздушной смеси, идеально подогретой и увлажненной, с измеримым и контролируемым давлением на протяжении всех фаз дыхательного цикла при сохранном спонтанном дыхании пациента (рис.).

Начало применения CPAP в неонатальной практике было положено в 1971 г., когда G. A. Gregory et al. [26] начали использовать системы полуоткрытого типа для лечения новорожденных с дыхательными расстройствами.

В дополнение к искусственной вентиляции применение постоянного положительного давления через назальные канюли является облегченной формой респираторной поддержки, позволяющей уменьшить использование ИВЛ у недоношенных детей и, следовательно, снизить вероятность развития тяжелых осложнений. Это давление создается при использовании назальных канюль или маски, плотно соприкасающихся с лицом ребенка, которое передается в носоглотку и обычно сохраняется в пределах от 5 до 9 см H<sub>2</sub>O, обеспечивая расправление легких и предотвращая коллапс альвеол в конце выдоха [15].

Любое оборудование для проведения CPAP-терапии основывается на едином принципе – создание положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). В современном оборудовании для CPAP-терапии применяется общий принцип создания сопротивления на выдохе. Данная задача реализуется посредством различных механизмов и устройств, среди которых используются водяные клапаны, клапаны выдоха респираторов, разнонаправленные потоки газа в контурах, то есть все системы CPAP можно разделить на два основных типа по способу создания положительного давления – системы закрытого типа (механический клапан) и системы открытого типа (клапан Бенвенисте). Система открытого типа представляется двумя вариантами подачи потока к пациенту – постоянным и переменным (изменяющимся за константу времени) [1].

Оборудование с использованием постоянного потока газовой смеси использует сопротивление выдоху пациента с помощью специального клапана, регулируемого на усмотрение оператора для подбора определенного уровня положительного давления. В аппаратах ИВЛ регулировка происходит через специальный микропроцессор, а в системе Bubble CPAP уровень ПДКВ зависит от глубины погружения контура в пузырьковый резервуар, тем самым создается пузырьковый клапан или преграда потоку выдыхаемого газа [1, 12].

**Физиология применения CPAP-терапии**

Основными задачами использования постоянного положительного давления на выдохе являются: создание достаточной ФОЕ для поддержания



**Рис.** Типы неинвазивной респираторной поддержки, применяемые в неонатальной практике.

CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях; nBiPAP – nasal bilevel positive airway pressure – назальное двухуровневое положительное давление в дыхательных путях, nIPPV – nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation – назальная вентиляция с положительным давлением nHFV – nasal high frequency ventilation – назальная высокочастотная вентиляция; публикуется в модификации [5]

**Fig.** Types of non-invasive respiratory support used in neonatal practice

CPAP – continuous positive airway pressure; nBiPAP – nasal bilevel positive airway pressure; nIPPV – nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation; nHFV – nasal high frequency ventilation; modified version is published [5]

оптимального газообмена, уменьшение количества эпизодов апноэ (обусловленных незрелостью дыхательного центра недоношенного новорожденного), а также снижение работы дыхания с целью профилактики легочного повреждения [48]. Именно поэтому в основе стратегии использования СРАР лежит теория «открытого легкого» (opened lung), применение которой у морфофункционально незрелых новорожденных существенно снижает риск летального исхода и осложнений.

Преимущественно тип дыхания новорожденных – назальный, создающий положительное давление за счет физиологической преграды между языком и мягким небом, позволяющий поддерживать в течение непродолжительного времени положительное давление на выдохе, даже при наличии легочной патологии и развитии дыхательной недостаточности.

Первичный механизм компенсации дыхания у ребенка обусловлен нарастанием уровня углекислоты в крови, что стимулирует дыхательный центр и вызывает увеличение частоты дыхания, что создает короткую константу времени, а также формирует остаточный объем легких. Вследствие этого нарастает альвеоляризация легких, открывается большая дыхательная поверхность альвеол, что вызывает временный рост уровня оксигенации. Рост частоты дыхательных движений, как правило, сопровождается стонущим характером дыхания, обусловленным в первую очередь сужением голосовой щели, противодействующей самостоятельному выдоху пациента, что, соответственно, увеличивает внутригрудное давление и позволяет поддерживать в открытом состоянии дистальные воздухоносные пути. В целом спонтанное дыхание является очень энергоемким процессом, что повышает естественный катаболизм и впоследствии приводит к так называемому истощению ресурсов, реализующемся в виде нарастания метаболических нарушений, что обуславливает расслабления скелетной мускулатуры на фоне нарастающего ацидоза. Так, голосовая щель открывается, давление в воздухоносных путях падает до атмосферного, то есть до 0 см вод. ст., и развивается альвеолярно-легочный коллапс, на фоне которого нарастает острая гипоксия, требующая протезирования спонтанного дыхания с использованием интубации и проведения ИВЛ [28].

Следовательно, вопросы своевременности клинической оценки состояния респираторного тракта у новорожденных с РДС, а также выбора оптимального способа терапии до сих пор остаются открытыми как в нашей стране, так и за рубежом [42, 43].

Ответы на данный вопрос можно обнаружить в ряде современных публикаций [20, 31, 48], которые ссылаются на мультицентровое рандомизированное исследование COIN Trial Investigators [37], проведенное с 1999 по 2006 г. в ряде развитых западных стран. При изучении эффективности лечения недоношенных детей гестационного возраста менее 28 нед. в зависимости от метода проводимой респираторной поддержки авторами не установлено

значимых различий в частоте летального исхода, а также развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей к 36 нед. постконцептуального возраста. Результаты данного исследования показали, что риск летального исхода был статистически значимо ниже в группе СРАР в сравнении с группой ИВЛ ( $OR = 0,63; p = 0,006$ ). Необходимо отметить, что в группе СРАР в 2 раза реже использовали препараты легочного сурфактанта, снижалась продолжительность вентиляции легких, однако частота развития пневмоторакса в этой группе была выше в сравнении с детьми на ИВЛ (9% против 3%,  $p < 0,001$ ) [37].

В настоящее время респираторная поддержка с использованием постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) рекомендуется в качестве стартового метода при РДС недоношенных новорожденных [24].

Длительный опыт применения СРАР-терапии у новорожденных (более 40 лет с момента первых клинических испытаний) продемонстрировал эффективность использования данного метода в улучшении насыщения кислородом крови и регуляции биомеханики дыхания, предотвращения реинтубации после экстубации [14]. По данным метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований, представленного H. S. Fischer et al. (2013), включающего 3 289 новорожденных с гестационным возрастом менее 30 нед., установлено, что стратегия раннего применения неинвазивной вентиляции оказывает существенное влияние на предотвращение развития бронхолегочной дисплазии ( $OR 0,83, 95\%$ -ный ДИ 0,71–0,96) [21].

Вместе с тем открытым и нерешенным остается вопрос о вентилятор-индуцированном повреждении легких при использовании СРАР-терапии у новорожденных. Так, в исследовании C.G. Carvalho et al. (2015), изучавших степень влияния применения неинвазивной респираторной поддержки методом СРАР у недоношенных детей 28–35 нед. гестационного возраста с РДС, установлено, что раннее применение СРАР не связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$ ) в плазме и, по-видимому, является предпочтительной респираторной стратегией для недоношенных с умеренными дыхательными нарушениями [11].

#### **Показания для применения СРАР**

Использование постоянного положительного давления находит широкое практическое применение на всех этапах оказания неонатальной помощи. В настоящее время изменились подходы к респираторной терапии в условиях оперативно-родового блока, стартовая терапия методом СРАР является предпочтительной у недоношенных детей с РДС [1–3]. Также СРАР-терапия показала свою эффективность у детей с другими респираторными нарушениями, среди которых можно выделить транзиторное тахипноэ, синдром аспирации мекония, первичную легочную гипертензию, открытый

артериальный проток. Помимо этого, применение СРАР возможно у пациентов с хирургическими заболеваниями, врожденными пороками развития, а также для лечения апноэ различного генеза [49].

#### **Выбор устройства для проведения СРАР**

Сравнительное исследование S. E. Courtney et al. (2001) показало, что при использовании в первые часы после рождения пузырькового СРАР и СРАР с переменным потоком статистически значимых различий в исходах 170 детей от преждевременных родов в гестационном возрасте менее 34 нед. не выявлено [12]. В работе S. Gupta and A. G. De Paoli также не обнаружено каких-либо различий в долгосрочных исходах между пациентами, у которых применялось различное оборудование для проведения назального СРАР [17, 27].

СРАР с использованием генераторов переменного потока представляет собой сложную систему, работающую на основе сочетания нескольких принципов аэродинамики: закона Бернулли, а также закона Коанде (струи жидкости, вытекающая из сопла, стремится отклониться по направлению к стенке и в условиях зоны пониженного давления прилипает к ней). S. E. Courtney et al. (2001) отметили, что при использовании переменного потока в сравнении с системами постоянного потока снижается работа дыхания, увеличивается compliance легких, возрастает дыхательный объем [12, 40].

Назальные маски и канюли также стали предметом всеобщего обсуждения при выборе устройства для соединения контурной системы с верхними дыхательными путями пациента. Так, многообещающе выглядит использование назальной маски новой генерации, оказывающей менее травмирующее воздействие на ткани носа. E. Kieran et al. (2012) сравнили результаты обследования 120 новорожденных в гестационном возрасте менее 31 нед., рандомизированных по выбору канюль: короткие назальные или посредством назальной маски. Травматизация носа отмечена в обеих группах с одинаковой частотой, при этом назальные маски показали большую эффективность, чем канюли, в предотвращении интубации и ИВЛ в течение 72 ч после рождения [17, 32].

Несмотря на все многообразие устройств и методов проведения СРАР, частота «неудач» при проведении неинвазивной респираторной поддержки, по данным зарубежных авторов, колеблется от 22 до 55% и зависит в первую очередь от гестационного возраста детей, включенных в исследуемые груп-

пы [13]. Так, наибольшая частота неудач при проведении СРАР-терапии наблюдалась в группе детей с экстремально низкой массой тела, рожденных в сроке гестации до 25 нед. Среди основных причин многие авторы указывают мужской пол ребенка, фракционную концентрацию  $O_2 > 30\%$ , среднее давление в дыхательных путях  $> 5$  мбар, тяжелый РДС новорожденного по рентгенологическим данным [9, 10, 13, 16, 22, 45, 47].

Основные принципы неинвазивной респираторной помощи новорожденным с РДС, применяемые в Российской Федерации, соответствуют подходам, изложенным в Европейском консенсусном протоколе [7]. Критериями прекращения СРАР-терапии и перевода пациента на ИВЛ являются: повышение степени дыхательной недостаточности по шкалам Сильвермана у недоношенных и Доунса у доношенных новорожденных  $> 3$  баллов, потребность в  $FiO_2 > 35\%$  ( $> 30\%$  у новорожденных в гестационном возрасте  $> 28$  нед.) для достижения оптимальных показателей  $SpO_2$ , а также апноэ и выраженные нарушения кислотно-щелочного состояния ( $pH < 7,2$ ) [4,7].

#### **Заключение**

Таким образом, в настоящее время неинвазивная респираторная поддержка является одним из основных методов лечения недоношенных новорожденных с РДС. Несмотря на очевидный прогресс перинатальной помощи, в отношении ряда терапевтических стратегий существуют противоречивые мнения, разнообразие современных устройств и методов респираторной поддержки ставит перед клиницистами сложный выбор, который напрямую влияет на качество и результаты комплексного лечения недоношенных новорожденных. Выбор устройства и тактики проведения часто зависит от укомплектованности и финансовой обеспеченности лечебных учреждений, а также от опыта врача, использующего специализированную аппаратуру. Методы неинвазивной (СРАР) и инвазивной ИВЛ продолжают повсеместно использоваться в стационарах любого уровня, даже в категории самых незрелых детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, что является неотъемлемой частью лечебно-диагностического процесса, совершенствование которого за последние десятилетия существенно продвинулось и продолжает развиваться.

**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. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Интенсивная терапия новорожденных: Руководство для врачей. - СПб.: изд-во Н-Л. - 2013. - С. 672.
2. Антонов А. Г., Ионов О. В., Борисевич О. А. и др. Современная респираторная терапия у недоношенных новорожденных в критическом состоянии // Педиатрия. - 2011. - № 1. - С. 12-14.
3. Баранов А. А., Намазов-Баранова Л. С., Давыдова И. В. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. - М.: ПедиатрЪ, 2013. - С. 176.
4. Межинский С. С., Карпова А. Л., Мостовой А. В. и др. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом - 2019 // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение - 2019. - Т. 7, № 3 (25). - С. 46-58. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-13006>.
5. Мостовой А. В., Карпова А. Л. Применение СРАР-терапии в неонатологии: от простого к сложному // Детские болезни сердца и сосудов. - 2015. - № 4. - С. 13-22.
6. Мостовой А. В., Сапун О. И., Александрович Ю. С. Влияние сроков введения сурфактанта на исходы у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела // Анестезиология и реаниматология. - 2009. - № 1. - С. 43-46.
7. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Метод. рек. под ред. Н. Н. Володина. - М., 2016. - С. 32.
8. Aggarwal A., Baker C. S., Evans T. et al. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome // Eur. Respir. J. - Vol. 15, № 5. - P. 895-901. [doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x).
9. Aly H., Massaro A. N., Patel K., El-Mohandes A. A. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? // Pediatrics. - 2005. - Vol. 115, № 6. - P. 1660-1665. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2493>.
10. Ammari A., Suri M., Milisavljevic V. et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants // J. Pediatrics. - 2005. - Vol. 147, № 3. - P. 341-347. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.062>.
11. Carvalho C. G., Silveira R., Neto E. C. et al. Plasma cytokine levels fall in preterm newborn infants on nasal CPAP with early respiratory distress // PLoS one. - 2015. - Vol. 10, № 3. - e0120486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120486>.
12. Courtney S. E., Pyon K. H., Saslow J. G. et al. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation of three devices // Pediatrics. - 2001. - Vol. 107, № 2. - P. 304-308. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.304>.
13. Dargaville P. A., Aiyappan A., De Paoli A. G. et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences // Neonatology. - 2013. - Vol. 104, № 1. - P. 8-14. <https://doi.org/10.1159/000346460>.
14. Davis P. G., Henderson-Smart D. J. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews. - 2003. - CD000143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000143>.
15. Davis P. G., Morley C. J., Owen L. S. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation // Seminars in fetal & neonatal medicine. - 2009. - Vol. 14, № 1. - P. 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.003>.
16. De Jaegere A. P., van der Lee J. H., Canté C. et al. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation // Acta Paediatrica. - 2012. - Vol. 101, № 4. - P. 374-379. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02558.x>.
17. De Paoli A. G., Davis P. G., Faber B. et al. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates // The Cochrane database of systematic reviews. - № 4. - 2002. - CD002977. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002977>.
18. Donn S. M., Sinha S. K. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. - 2006. - Vol. 91, № 3. - P. F226-F230. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.082271>.
19. Fanelli V., Vlachou A., Ghannadian S. et al. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options // J. Thoracic Dis. - 2013. - Vol. 5, № 3. - P. 326-334. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.05>.
20. Finer N. N., Carlo W. A., Walsh M. C. et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // New Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362, № 21. - P. 1970-1979. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911783>.
1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. *Intensivnaya terapiya novorozhdenykh. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Intensive therapy of newborns. Doctors' guidelines]. St. Petersburg, Izd-vo N-L Publ., 2013, pp. 672.
2. Antonov A.G., Ionov O.V., Borisevich O.A. et al. Modern respiratory therapy in critically ill premature infants. *Pediatriya*, 2011, no. 1, pp. 12-14. (In Russ.)
3. Baranov A.A., Namazov-Baranova L.S., Davydova I.V. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegichnoy displazii*. [Contemporary approaches to prevention, diagnostics and treatment of bronchopulmonary dysplasia]. Moscow, Pediatr Publ., 2013, pp. 176.
4. Mezhinskiy S.S., Karpova A.L., Mostovoy A.V. et al. Review of the European Consensus Guidelines for the Management of Newborns with Respiratory Distress Syndrome - 2019. *Neonatologia. Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 2019, vol. 7, no. 3 (25), pp. 46-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-13006>.
5. Mostovoy A.V., Karpova A.L. The use of CPAP therapy in neonatology: from basics to complex. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov*, 2015, no. 4, pp. 13-22. (In Russ.)
6. Mostovoy A.V., Sapun O.I., Aleksandrovich Yu.S. Effect of the timing of surfactant administration on outcomes in low and extremely low birth weight infants. *Anesteziologya i Reanimatologiya*, 2009, no. 1, pp. 43-46. (In Russ.)
7. *Printsipy vedeniya novorozhdenykh s respiratornym distress-sindromom: Metod. rek. pod red. N. N. Volodina*. [Principles of management of newborns with respiratory distress syndrome: guidelines edited by N.N. Volodina]. Moscow, 2016. pp. 32.
8. Aggarwal A., Baker C.S., Evans T. et al. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.*, vol. 15, no. 5, pp. 895-901. [doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15e14.x).
9. Aly H., Massaro A.N., Patel K., El-Mohandes A.A. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics*, 2005, vol. 115, no. 6, pp. 1660-1665. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2493>.
10. Ammari A., Suri M., Milisavljevic V. et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J. Pediatrics*, 2005, vol. 147, no. 3, pp. 341-347. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.062>.
11. Carvalho C.G., Silveira R., Neto E.C. et al. Plasma cytokine levels fall in preterm newborn infants on nasal CPAP with early respiratory distress. *PLoS one*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0120486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120486>.
12. Courtney S.E., Pyon K.H., Saslow J.G. et al. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation of three devices. *Pediatrics*, 2001, vol. 107, no. 2, pp. 304-308. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.304>.
13. Dargaville P.A., Aiyappan A., De Paoli A.G. et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology*, 2013, vol. 104, no. 1, pp. 8-14. <https://doi.org/10.1159/000346460>.
14. Davis P.G., Henderson-Smart D.J. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, CD000143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000143>.
15. Davis P.G., Morley C.J., Owen L.S. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Seminars In Fetal & Neonatal Medicine*, 2009, vol. 14, no. 1, pp. 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.003>.
16. De Jaegere A.P., van der Lee J.H., Canté C. et al. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta Paediatrica*, 2012, vol. 101, no. 4, pp. 374-379. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02558.x>.
17. De Paoli A.G., Davis P.G., Faber B. et al. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, 2002, CD002977. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002977>.
18. Donn S.M., Sinha S.K. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2006, vol. 91, no. 3, pp. F226-F230. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.082271>.
19. Fanelli V., Vlachou A., Ghannadian S. et al. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J. Thoracic Dis.*, 2013, vol. 5, no. 3, pp. 326-334. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.05>.
20. Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C. et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *New Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, no. 21, pp. 1970-1979. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911783>.

21. Fischer H. S., Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis // *Pediatrics*. - 2013. - Vol. 132, № 5. - P. e1351-e1360. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1880>.
22. Fuchs H., Lindner W., Leiprecht A. et al. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of < 29 weeks gestational age // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. - 2011. - Vol. 96, № 5. - P. F343-F347. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.205898>.
23. Goldsmith J. P., Karotkin E. H. Assisted ventilation of the neonate. 5th Edition, Saunders. - 2010. - 656 pp.
24. González-López A., Astudillo A., García-Prieto E. et al. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury // *American journal of physiology // Lung Cell. Molecular Physiol.* - 2011. - Vol. 301, № 4. - P. L500-L509. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00010.2011>.
25. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort // *Neonatology*. - 2011. - Vol. 99, № 2. - P. 112-117. <https://doi.org/10.1159/000313024>.
26. Gregory G. A., Kitterman J. A., Phibbs R. H. et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure // *New Engl. J. Med.* - 1971. - Vol. 284, № 24. - P. 1333-1340. <https://doi.org/10.1056/NEJM197106172842401>.
27. Gupta S., Sinha S. K., Tin W. et al. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.* - 2009. - Vol. 154, № 5. - P. 645-650.
28. Harding R., Hooper S. B. Regulation of lung expansion and lung growth before birth // *J. Applied Physiology*. - 1996. - Vol. 81, № 1. - P. 209-224. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.1.209>.
29. Jobe A. H. The new bronchopulmonary dysplasia // *Cur. Opin. Pediatr.* - 2011. - Vol. 23, № 2. - P. 167-172. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283423e6b>.
30. Kamath-Rayne B. D., Rozance P. J., Goldenberg R. L. et al. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2016. - Vol. 21. - P. S0002-S9378.
31. Kattwinkel J., Perlman J. M., Aziz K. et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Circulation*. - 2010. - Vol. 122, № 18 (Suppl. 3). - P. S909-S919. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971119>.
32. Kieran E. A., Twomey A. R., Molloy E. J. et al. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics*, 2012, vol. 130, no. 5, pp. e1170-e1176. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3548>.
33. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. *J. Intens. Care*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 2. <https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-2>.
34. Kuz'menko G. N., Chemosdanov V. V., Nazarov S. B. The clinical significance of disorders of regulation of endothelial function in the development of respiratory distress syndrome in premature infants // *Pediatriya. Zhurnal im G. N. Speranskogo*. - 2008. - Vol. 87, № 1. - P. 3-9.
35. Kyser K. L., Morriss F. H., Bell E. F. et al. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation // *Obstetrics and gynecology*. - 2012. - Vol. 119, № 4. - P. 795-800. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824b1a03>.
36. Moresco L., Calevo M. G., Baldi F. et al. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn // *The Cochrane database of systematic reviews*. - 2016. - № 5. - CD011877. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011877.pub2>.
37. Morley C. J., Davis P. G., Doyle L. W. et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants // *The New England journal of medicine*. - 2008. - Vol. 358, № 7. - P. 700-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072788>.
38. Morty R. E. Recent advances in the pathogenesis of BPD // *Seminars in perinatology*. - 2018. - Vol. 42, № 7. - P. 404-412. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.001>.
39. Ozsurekci Y., Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns // *Oxidative medicine and cellular longevity*. - 2016. - <https://doi.org/10.1155/2016/2768365>.
40. Pandit P. B., Courtney S. E., Pyon K. H. et al. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates // *Pediatrics*. - 2001. - Vol. 108, № 3. - P. 682-685. <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.682>.
41. Parker J. C., Hernandez L. A., Peevy K. J. Mechanisms of ventilator-induced lung injury // *Crit. Care Med.* - 1993. - Vol. 21, no. 1. - P. 131-143. <https://doi.org/10.1097/00003246-199301000-00024>.
21. Fischer H.S., Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2013, vol. 132, no. 5, pp. e1351-e1360. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1880>.
22. Fuchs H., Lindner W., Leiprecht A. et al. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of < 29 weeks gestational age. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2011, vol. 96, no. 5, pp. F343-F347. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.205898>.
23. Goldsmith J.P., Karotkin E.H. Assisted ventilation of the neonate. 5th Edition, Saunders. 2010, 656 pp.
24. González-López A., Astudillo A., García-Prieto E. et al. Inflammation and matrix remodeling during repair of ventilator-induced lung injury. *American Journal of Physiology, Lung Cell. Molecular Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 4, pp. L500-L509. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00010.2011>.
25. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology*, 2011, vol. 99, no. 2, pp. 112-117. <https://doi.org/10.1159/000313024>.
26. Gregory G.A., Kitterman J.A., Phibbs R.H. et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New Engl. J. Med.*, 1971, vol. 284, no. 24, pp. 1333-1340. <https://doi.org/10.1056/NEJM197106172842401>.
27. Gupta S., Sinha S.K., Tin W. et al. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*, 2009, vol. 154, no. 5, pp. 645-650.
28. Harding R., Hooper S. B. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *J. Applied Physiology*, 1996, vol. 81, no. 1, pp. 209-224. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.1.209>.
29. Jobe A.H. The new bronchopulmonary dysplasia. *Cur. Opin. Pediatr.*, 2011, vol. 23, no. 2, pp. 167-172. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283423e6b>.
30. Kamath-Rayne B.D., Rozance P.J., Goldenberg R.L. et al. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016, vol. 21, pp. S0002-S9378.
31. Kattwinkel J., Perlman J.M., Aziz K. et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2010, vol. 122, no. 18 (suppl. 3), pp. S909-S919. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971119>.
32. Kieran E.A., Twomey A.R., Molloy E.J. et al. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics*, 2012, vol. 130, no. 5, pp. e1170-e1176. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3548>.
33. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. *J. Intens. Care*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 2. <https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-2>.
34. Kuzmenko G.N., Chemosdanov V.V., Nazarov S.B. The clinical significance of disorders of regulation of endothelial function in the development of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatriya. Zhurnal im G. N. Speranskogo*, 2008, vol. 87, no. 1, pp. 3-9.
35. Kyser K.L., Morriss F.H., Bell E.F. et al. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. *Obstetrics and Gynecology*, 2012, vol. 119, no. 4, pp. 795-800. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824b1a03>.
36. Moresco L., Calevo M.G., Baldi F. et al. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no. 5, CD011877. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011877.pub2>.
37. Morley C.J., Davis P.G., Doyle L.W. et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 358, no. 7, pp. 700-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072788>.
38. Morty R.E. Recent advances in the pathogenesis of BPD. *Seminars in Perinatology*, 2018, vol. 42, no. 7, pp. 404-412. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.001>.
39. Ozsurekci Y., Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016, <https://doi.org/10.1155/2016/2768365>.
40. Pandit P.B., Courtney S.E., Pyon K.H. et al. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics*, 2001, vol. 108, no. 3, pp. 682-685. <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.682>.
41. Parker J.C., Hernandez L.A., Peevy K.J. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit. Care Med.*, 1993, vol. 21, no. 1, pp. 131-143. <https://doi.org/10.1097/00003246-199301000-00024>.

42. Paul S., Rao S., Kohan R. et al. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective cohort study // *J. Paediatr. Child Health.* – 2013. – Vol. 49, № 10. – P. 839–844. <https://doi.org/10.1111/jpc.12300>.
43. Polin R. A., Carlo W. A. Committee on Fetus and Newborn, & American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133, № 1. – P. 156–163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>.
44. Ranieri V. M., Rubenfeld G. D., Thompson B. T. et al. // Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
45. Rocha G., Flôr-de-Lima F., Proença E. et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation // *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association.* – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 297–301. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.110>.
46. Sakonidou S., Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines-2013 update // *Archives of disease in childhood. Education and practice edition.* – Vol. 100, № 5. – P. 257–259. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306642>.
47. Sandri F., Plavka R., Ancora G. et al. CURPAP Study Group Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125, № 6. – P. 1402–1409. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2131>.
48. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2019 update // *Neonatology* – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 432–450. <https://doi.org/10.1159/000499361>.
49. Tokioka H., Nagano O., Ohta Y. et al. Pressure support ventilation augments spontaneous breathing with improved thoracoabdominal synchrony in neonates with congenital heart disease // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 85, № 4. – P. 789–793. <https://doi.org/10.1097/0000539-199710000-00013>.
50. Trembath A., Hornik C. P., Clark R. et al. Comparative Effectiveness of 3 Surfactant Preparations in Premature Infants // *J. Pediatr.* – 2013. – № 163 – P. 955–960. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.053>.
51. Zhang L., Cao H. Y., Zhao S. et al. Effect of exogenous pulmonary surfactants on mortality rate in neonatal respiratory distress syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2015. – № 34. – P. 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.005>.
42. Paul S., Rao S., Kohan R. et al. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective cohort study. *J. Paediatr. Child Health*, 2013, vol. 49, no. 10, pp. 839–844. <https://doi.org/10.1111/jpc.12300>.
43. Polin R.A., Carlo W.A. Committee on Fetus and Newborn, & American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*, 2014, vol. 133, no. 1, pp. 156–163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>.
44. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012, vol. 307, no. 23, pp. 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
45. Rocha G., Flôr-de-Lima F., Proença E. et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 2013, vol. 33, no. 4, pp. 297–301. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.110>.
46. Sakonidou S., Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines-2013 update. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*, vol. 100, no. 5, pp. 257–259. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306642>.
47. Sandri F., Plavka R., Ancora G. et al. CURPAP Study Group Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*, 2010, vol. 125, no. 6, pp. 1402–1409. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2131>.
48. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2019 update. *Neonatology*, 2019, vol. 115, no. 4, pp. 432–450. <https://doi.org/10.1159/000499361>.
49. Tokioka H., Nagano O., Ohta Y. et al. Pressure support ventilation augments spontaneous breathing with improved thoracoabdominal synchrony in neonates with congenital heart disease. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 85, no. 4, pp. 789–793. <https://doi.org/10.1097/0000539-199710000-00013>.
50. Trembath A., Hornik C.P., Clark R. et al. Comparative Effectiveness of 3 Surfactant Preparations in Premature Infants. *J. Pediatr.*, 2013, no. 163, pp. 955–960. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.053>.
51. Zhang L., Cao H.Y., Zhao S. et al. Effect of exogenous pulmonary surfactants on mortality rate in neonatal respiratory distress syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2015, no. 34, pp. 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.005>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Рюмин Владислав Евгеньевич**

очный аспирант отделения реанимации и интенсивной  
терапии новорожденных.  
E-mail: vladish2018@mail.ru

**Кинжалова Светлана Владимировна**

доктор медицинских наук, доцент, руководитель  
отделения интенсивной терапии и реанимации.  
E-mail: sveking@mail.ru

**Чистякова Гузель Нуховна**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
научного отделения иммунологии, микробиологии.  
Тел.: 8 (343) 371–42–60.  
E-mail: 7@niiomm.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Vladislav E. Ryumin**

Full-time Postgraduate Student of Intensive Care Department  
for Newborns.  
Email: vladish2018@mail.ru

**Svetlana V. Kinzhalova**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of  
Intensive and Critical Care Department.  
Email: sveking@mail.ru

**Guzel N. Chistyakova**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research  
Department of Immunology and Microbiology.  
Phone: +7 (343) 371–42–60.  
Email: 7@niiomm.ru

**Ремизова Ирина Ивановна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики.

Тел.: 8 (343) 371-28-30.

E-mail: RemizovaII@yandex.ru

**Irina I. Remizova**

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Research Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics.

Phone: +7 (343) 371-28-30.

Email: RemizovaII@yandex.ru

**Шакирова Ксения Павловна**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, заочный аспирант.

Тел.: 8 (343) 371-63-50.

E-mail: ksushamova@gmail.com

**Ksenia P. Shakirova**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Newborns Anesthesiology and Intensive Care Department, Postgraduate Student.

Phone: +7 (343) 371-63-50.

Email: ksushamova@gmail.com



# Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе

М. А. ЛЕОНТЬЕВ<sup>1</sup>, А. В. ВОДОВА<sup>2</sup>, С. В. КРАВЧУК<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель:** представить информацию о возможных механизмах возникновения такого явления, как сепсис-ассоциированная энцефалопатия, и ее возможной роли в исходе сепсиса.

Система нейрогуморальной регуляции – важнейшая функциональная система, осуществляющая интеграцию множества функций переменных величин с целью достижения конечного полезного для организма результата. Центральная нервная система (ЦНС) является коммутатором и управляющим механизмом, ответственным за функционирование этой системы. Увеличивающееся количество работ, указывающих на связь между развитием сепсиса и возникновением качественных и количественных изменений в ЦНС, позволяет предположить, что именно степень повреждения механизмов нейрогуморальной регуляции в самом начале заболевания может в существенной мере определять тяжесть течения и прогноз исхода синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе.

**Ключевые слова:** сепсис-ассоциированная энцефалопатия, нейрогуморальная регуляция, синдром полиорганной недостаточности

**Для цитирования:** Леонтьев М. А., Водова А. В., Кравчук С. В. Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86

## The value of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis

M. A. LEONTIEV<sup>1</sup>, A. V. VODOVA<sup>2</sup>, S. V. KRAVCHUK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Morozov Children Municipal Clinical Hospital, Health Administration, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to present information about potential mechanisms of development of sepsis-associated encephalopathy, and its potential role in sepsis outcome.

Neurohumoral regulation is the most important system that integrates many functions of variable values to achieve the final result that is beneficial for the host. The central nervous system (CNS) is the switch and control mechanism responsible for the functioning of this system. The increasing number of studies indicating the relationship between the development of sepsis and occurrence of qualitative and quantitative changes in the central nervous system suggests that it is the degree of damage to neurohumoral regulation mechanisms at the very beginning of the disease can significantly determine the severity of the course and prognosis of the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis.

**Key words:** sepsis-associated encephalopathy, neurohumoral regulation, multiple organ failure syndrome

**For citations:** Leontiev M.A., Vodova A.V., Kravchuk S.V. The value of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 80-86. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86

*Для корреспонденции:*

Водова Анастасия Васильевна  
E-mail: ms.vodova@mail.ru

*Correspondence:*

Anastasia V. Vodova  
Email: ms.vodova@mail.ru

Несмотря на существенные успехи в понимании сепсиса и разработку рекомендаций по его лечению, даже в специализированных реанимационных центрах по всему миру он остается одной из ведущих причин летальности у больных в критическом состоянии, нередко сопровождаясь развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Когда речь заходит об исходе СПОН у пациентов в критическом состоянии, многие авторы соглашались с тем, что дисфункция по двум органам или системам ассоциирована с летальностью 45–55%, трем органам – более 80%, если же имеется дисфункция по четырем органам в течение более четырех дней, летальность приближается к 100% [6]. Из сказанного становится понятно, что раннее прогнозирование исхода СПОН трудно переоценить, так как оно может позволить начать своевременное лечение и увеличить выживаемость при сепсисе.

Ключевым вопросом в теоретическом и прикладном планах остается определение критериев, свидетельствующих о невозможности восстановления функций, обеспечивающих существование организма как целого, после шокогенного воздействия при отсутствии повреждений, несовместимых с жизнью.

С. П. Боткин в своих лекциях обозначал сложность прогнозирования: «Знание врача, его опытность и искусство обуславливают большую или меньшую верность предсказания. Если сама диагностика представляет более или менее вероятную гипотезу, то предсказание, вытекающее из этой гипотезы, будет иметь еще меньшую степень вероятности, чем первая основная гипотеза, тем более что при разрешении этой медицинской задачи вводится еще целый ряд новых неизвестных нам условий» [2].

### Актуальность проблемы

Попытки исследователей создать универсальную систему оценки тяжести и прогноза летального исхода привели к появлению многочисленных шкал [3]. Первые шкалы оценки тяжести состояния и риска летального исхода появились в начале 80-х годов прошлого столетия. По мере совершенствования методов обследования пациентов реанимационных отделений шкалы пополнялись новыми критериями, повышая, таким образом, точность результата прогнозирования. Многие из существующих шкал применимы и к пациентам с сепсисом. Большое количество прогностических систем, с одной стороны, отражает сложность патологии, с другой – сложность трактовки симптомов и их прогностическую ценность. Однако, несмотря на такое разнообразие прогностических шкал, в последнее время появляются новые, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности предыдущих шкал. Кроме того, нервная система в этих алгоритмах оценки и прогноза рассматривается лишь с позиций «грубых» количественных изменений (шкала ком Глазго – ШКГ), в то время как при сепсисе количественным нарушениям предшествуют качественные [11].

Центральная нервная система (ЦНС) сформировалась в процессе эволюции как главный и высоконадежный регулятор процессов жизнедеятельности и поведения организма. Ее роль при шоке, как и при других видах патологии, заключается в организации и оптимизации адаптивных реакций организма в соответствии с алгоритмами филогенетических программ, закрепленных в памяти нервных клеток. Стоит отметить, что в истории учения о шоке ни один вопрос не стоял так остро и ни по одному из них не имелось столько противоречивых взглядов, как по вопросу о роли и механизмах нарушений нервной системы в патогенезе шока [4].

### Диагностика нарушений когнитивных функций

Необходимо заметить, что диагностика нарушений функции ЦНС весьма несовершенна и требует модернизации подходов. Так, наиболее часто используемой шкалой для оценки функционального состояния ЦНС в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по-прежнему остается ШКГ, которая отражает количественную, нежели качественную сторону сознания. Другие многочисленные шкалы, такие как the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Medicine (CAM-ICU), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), FOUR (Full Outline of UnResponsiveness), по разным причинам не нашли широкого применения в клинической практике. Наряду с ними, для поиска морфологических изменений головного мозга могут быть использованы методы нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, реже – позитронно-эмиссионная томография, транскраниальная доплерография и др.), мониторинг в крови перспективных специфических маркеров нейровоспаления, например нейрофила-

ментов [14], а также электроэнцефалография, позволяющая получить дополнительную информацию о ментальном статусе пациента.

Между тем, согласно данным зарубежных исследований, ЦНС имеет немаловажное значение в процессах управления иммунитетом и регуляции активности системной воспалительной реакции (СВР) (Systemic Inflammatory Response syndrome – SIRS) и, таким образом, она может существенно влиять на исход заболевания [5]. Повреждение структур ЦНС в результате SIRS ведет к нарушению ряда функций, в том числе сознания, но эти нарушения в большинстве своем негрубые, и их диагностика может быть затруднена в связи с нахождением пациента в состоянии медикаментозной седации в ОРИТ. Одновременно с сознанием нарушаются и другие функции ЦНС: теряется контроль в вегетативной нервной системе (ВНС), нарушается баланс симпатической/парасимпатической активности, что ведет к гуморальным сдвигам, усугубляя тяжесть течения сепсиса.

За последние десятилетия в отечественной и зарубежной литературе появились многочисленные данные, подтверждающие тот факт, что ЦНС играет важную роль в модуляции иммунного ответа, его выраженности и влиянии на тяжесть состояния пациента и что именно церебральная дисфункция является определяющим фактором в развитии и прогрессировании СПОН.

### Определение сепсис-ассоциированной энцефалопатии

Одними из проявлений повреждения ЦНС при сепсисе являются качественные изменения сознания, которые в англоязычной литературе объединены термином «сепсис-ассоциированная энцефалопатия» (САЭ). Она представляет собой дисфункцию головного мозга, которая развивается вторично по отношению к СВР, вызванной инфекцией в организме, при отсутствии прямого инфицирования ЦНС, и в зависимости от выраженности иммунного ответа может иметь разнообразные клинические проявления: от легкого бреда до глубокой комы [17, 18, 30].

### Эпидемиология сепсис-ассоциированной энцефалопатии

Согласно данным различных научных исследований, частота встречаемости САЭ может существенно варьировать в зависимости от используемых авторами критериев ее диагностики: например, G. V. Young et al. определяли САЭ как отклонения в результатах по крайней мере в двух тестах на внимание, память и ориентацию. Исходя из этого, они обнаружили септическую энцефалопатию у 71% своих пациентов с сепсисом [36]. В более поздней работе L. A. Eidelman для выявления и оценки тяжести энцефалопатии использовались три балльных системы, одной из которых была ШКГ: частота развития септической энцефалопатии в этом исследовании составляла от 50 до 62% в зависимости от выбранного метода. В этом же исследовании впервые обнаружена корреляция между ухудшением оценки паци-

ента по ШКГ и уровнем смертности, который среди больных энцефалопатией составил от 33 до 39% [15]. По результатам более современных исследований, наличие в клинической картине сепсиса симптомов САЭ связано с летальностью до 60% среди всех случаев в сравнении с пациентами, у которых данных симптомов не наблюдали [12, 13, 29]. Из этого можно заключить, что САЭ развивается не у всех больных с сепсисом, но, безусловно, ассоциирована с худшим исходом. Описанные расхождения в частоте встречаемости САЭ диктуют необходимость поиска более четкой и лаконичной системы, обладающей достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющей в дальнейшем определенно и без вариаций обосновывать диагноз САЭ, снизив тем самым количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

#### **Симптомы сепсис-ассоциированной энцефалопатии**

Клиническая картина САЭ складывается из ранних симптомов, которые появляются задолго до манифестации СПОН [17], к ним относятся слабость, растерянность, отсутствие аппетита, недомогание, снижение концентрации внимания – классические проявления общего адаптационного синдрома, характерные для любой инфекции, и наиболее типичных – изменение личности и депрессия, ослабление когнитивной функции, нарушение сознания, которые при неблагоприятном развитии событий могут перейти в более тяжелые состояния – делирий и кому [21]. Как видно из вышесказанного, клиническая картина достаточно неспецифична и должна быть дифференцирована от других причин энцефалопатии у больных с сепсисом, таких как менингит, абсцесс мозга, печеночная дисфункция, электролитные, эндокринные нарушения и алкогольная энцефалопатия [19]. В связи с ростом количества выживших после сепсиса в клинической картине САЭ следует также отметить ее долгосрочные последствия: у половины пациентов сохраняется когнитивная дисфункция, проявляющаяся снижением памяти, внимания, ухудшением беглости речи и исполнительных функций [8, 12].

#### **Патогенез сепсис-ассоциированной энцефалопатии**

До настоящего времени остается недостаточно выясненным механизм развития САЭ. Однако большинство исследователей считают, что вследствие гиперактивации клеток иммунной системы, в особенности нейтрофилов и моноцитов [8], рекрутируемых в очаг воспаления, в организме повышается системный уровень цитокинов, которые влияют на индуцибельную NO-синтазу и NADPH-оксидазу, что приводит к повреждению и увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [21], с последующим проникновением через него цитокинов, нарушением водно-электролитного баланса и развитием асептического нейровоспаления [37]. В ходе немногочисленных исследований в клинических условиях получены доказательства

того, что выраженное системное воспаление с преобладанием провоспалительных медиаторов вызывает САЭ [38]. Это может быть частично следствием пониженного уровня противовоспалительных медиаторов, а не исключительно избытком провоспалительных [34].

#### **Влияние ацетилхолина на цитокиновый баланс**

В одном из исследований, посвященных САЭ, авторы заметили сходство между ее проявлениями и эффектами, наблюдаемыми при применении антихолинергических средств, и предположили существование связи между дисфункцией ЦНС и взаимодействием ацетилхолина с провоспалительными цитокинами [37]. В частности, известно, что интерлейкин-1 (ИЛ-1) ингибирует высвобождение ацетилхолина в гиппокампе [38], а также синтез ацетилхолина в пробирке в культуре клеток гипофиза [10]. Еще одно исследование показало, что ИЛ-1 увеличивает активность ацетилхолинэстеразы в коре головного мозга и глии у крыс в естественных условиях [23]. Рассуждая подобным образом, есть все основания предполагать, что ключевым моментом в развитии САЭ является проникновение провоспалительных медиаторов в головной мозг и их взаимодействие с ацетилхолином, который принимает участие в нейрональной передаче сигнала.

Растущее количество доказательств показывает, что нервные сигналы играют важную роль в модуляции иммунного ответа. Примером тому может стать исследование L. R. Watkins et al., когда в эксперименте одной группе мышей в брюшную полость вводили ИЛ-1 и наблюдали развитие лихорадки, а в другой группе, у мышей с перерезанным блуждающим нервом, развития лихорадочной реакции не наблюдали, из чего авторы сделали вывод, что блуждающий нерв имеет значение в передаче сигнала из брюшной полости к мозгу и в инициации лихорадки посредством воздействия афферентной импульсации на гипоталамус [22, 33]. Подобным образом ЦНС информирована о присутствии инфекта двумя путями: нервным – через активацию афферентной дуги воспалительного рефлекса блуждающего нерва, гуморальным – через прямое попадание в головной мозг провоспалительных цитокинов сквозь поврежденный ГЭБ [26].

Эфферентная дуга состоит в активации холинергического противовоспалительного рефлекса, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, симпатической активации и местного выпуска физиологических нейромодуляторов [37, 38]. Посредством холинергического противовоспалительного рефлекса снижается активность СВР путем стимуляции блуждающего нерва, инициирующего высвобождение ацетилхолина, который, в свою очередь, взаимодействует с периферическими  $\alpha 7$ -никотиновыми рецепторами, уменьшая производство провоспалительных цитокинов [26]. Прямая электрическая стимуляция холинергического противовоспалительного пути электродами, которые генерируют потенциал действия в блуждающий

нерв, значительно ингибирует продукцию цитокинов иммунными клетками в селезенке, печени, желудочно-кишечном тракте, сердце и других тканях, которые иннервируются блуждающим нервом [28]. Стимуляция блуждающего нерва значительно подавляет продуцирование фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, но не изменяет производство противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ) [31].

Из сказанного становится понятно, что физиологический смысл холинергического противовоспалительного пути сводится к ограничению активности воспалительной реакции и защите организма от развития полисистемной дисфункции при сепсисе.

Изменения в ЦНС, вызванные взаимодействием провоспалительных медиаторов с ацетилхолином, не могут не отразиться на вегетативной регуляции иммунного ответа. Результатом асептического воспаления в ЦНС является активация «воспалительной рефлекторной дуги», суть которой состоит в усилении выработки провоспалительных медиаторов на периферии, посредством снижения активности блуждающего нерва [25]. То есть наблюдается развитие порочного круга воспаления [27]: в результате нейроинфламации, вызванной сепсисом, происходит смещение баланса ВНС в сторону преобладания симпатической активности и угнетения парасимпатической, что запускает каскад причинно-следственных отношений, реализуя чрезмерное неконтролируемое воспаление в результате дисбаланса про- и противовоспалительных медиаторов, что в итоге приведет к развитию и дальнейшему прогрессированию СМОД.

Принимая во внимание все вышесказанное о снижении выработки ацетилхолина вследствие действия ИЛ-1 и его участия в формировании противовоспалительной рефлекторной дуги, можно также предположить, что препараты, увеличивающие его количество в организме, способны снизить выраженность СВР и тяжесть течения сепсиса со всеми его проявлениями, в том числе и САЭ. Таким препаратом, к примеру, можно назвать ривастигмин – классический ингибитор ацетилхолинэстеразы: в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании М. М. Van Eijk (2010) et al. было изучено его влияние на продолжительность сепсис-ассоциированного делирия у тяжелобольных пациентов. Результаты данного исследования оказались весьма неожиданными: и длительность делирия, и летальность были существенно выше в группе ривастигмина, чем в группе плацебо [32].

Подобные результаты можно объяснить множеством причин, но наиболее достоверным основанием повышения летальности, на наш взгляд, является следующая за SIRS стадия компенсаторного противовоспалительного синдрома (Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome – CARS), суть которой заключается в ограничении избыточных

проявлений SIRS. В ответ на гиперпродукцию провоспалительных цитокинов в организме запускаются механизмы feed-back регуляции, которые увеличивают выработку противовоспалительных медиаторов, что может привести к иммунодефициту и гибели пациента от бактериально-токсического шока [7].

В конечном счете клинические проявления и исход сепсиса зависят от баланса между про- и противовоспалительными цитокинами: преобладание провоспалительного компонента ведет к прогрессированию органических дисфункций, противовоспалительного – к иммуносупрессии, генерализации инфекции и смерти [20].

#### **Гипоксия мозговой ткани**

Однако следует отметить, что САЭ, как и все процессы в организме, имеет многофакторную природу и не ограничивается лишь дисбалансом цитокинов. Существенную роль в ее патогенезе также играют гипоксически-ишемические повреждения мозга, вызванные мозаичным распределением вазоконстрикторных и вазодилатирующих веществ в микроциркуляторном русле организма из-за неравномерного распространения экспрессирующих их клеток иммунной системы, которые также могут повреждать эндотелий сосудов, что влияет на реологические свойства крови, вследствие выделения эндотелиальных факторов свертывания, в совокупности еще больше усиливая ишемию мозговой ткани [6]. На ранних стадиях САЭ также отмечаются снижение церебрального перфузионного давления и увеличение цереброваскулярного сопротивления, которые, согласно данным исследований, вызваны проникновением через поврежденный ГЭБ эндогенных катехоламинов, ингибирующих индуцибельную NO-синтазу, что приводит к перманентной вазоконстрикции [24], гипоперфузии и гипоксии мозговой ткани, к которой также относятся черепно-мозговые нервы, в том числе и блуждающий нерв, отвечающий за развитие противовоспалительной рефлекторной дуги и модулирующий системный иммунный ответ, от которого напрямую зависит исход сепсиса.

#### **Патология нейротрансмиссии**

Другим важным фактором патогенеза САЭ можно обозначить нарушения нейротрансмиссии в головном мозге. Описанные ранее холинергические влияния являются, бесспорно, наиболее значимыми, но далеко не единственными в развитии асептического нейровоспаления. К дополнительным причинам делирия следует отнести нарушения в  $\beta$ -адренергической, ГАМК-ергической системах, патологии центральной регуляции мускариновых холинергических рецепторов, кортикотропин-рилизинг фактора, адренкортикотропного гормона, синтеза вазопрессина, моноаминергической, глутаматергической и нейротрофической систем [1].

#### **Бактериальный фактор**

До настоящего времени не исключена роль бактериального фактора в развитии САЭ: так как, по

разным данным, она может манифестировать за 36–48 ч до манифестации симптомов SIRS [17], это дает основание предположить, что в ее реализации принимают участие не только провоспалительные цитокины, ведь их уровень на момент начала когнитивных нарушений недостаточно велик. Пусковым звеном могут быть токсичные низкомолекулярные продукты метаболизма бактерий из первичного очага воспаления, размер которых позволяет им проникать через неповрежденный ГЭБ, особенно в области циркуляторных органов, где ГЭБ прерывистый или вообще отсутствует [13]. Такими продуктами могут быть ароматические микробные метаболиты – продукты бактериальной биотрансформации ароматических аминокислот: фенилаланина, тирозина, триптофана [1]. Многие исследователи также считают, что в развитии САЭ принимает участие попавший в ликвор компонент бактериальной стенки липополисахарид. Несмотря на отсутствие первичного инфицирования ЦНС, он запускает воспалительные процессы в микроглии, что приводит к ее активации, пролиферации и гиперпродукции ею провоспалительных цитокинов, изменению сосудистой проницаемости, привлечению клеток иммунной системы, выделению ими активных форм кислорода и дальнейшим повреждениям в головном мозге, приводящих к делирию и угнетению парасимпатической нервной системы, что, в свою очередь, способствует прогрессированию воспалительных процессов на периферии и развитию СМОД.

#### Активация каспаз

Долгосрочные последствия САЭ, о которых было сказано ранее, как правило, вызваны органическими изменениями в структуре головного мозга: в исследовании Q. Fu (2019) et al. получены данные, что нейроинфламация в головном мозге мышей при попадании в их организм липополисахарида происходит по NLRP3/Caspase-1-зависимому пути, который приводит к пироптозу – воспалительной форме запрограммированной гибели клеток – с последующим выделением из погибших клеток ИЛ-1 $\beta$ , который только усиливает гибель нейронов и приводит к серьезному когнитивному дефициту у выживших. Согласно данным последних исследований, ингибиторы каспаз и белка NLRP3 показывают неплохие результаты нейропротективного действия на мышинных моделях сепсиса – это может стать новой вехой в лечении когнитивного дефицита у септиче-

ских больных [16, 35]. Весьма любопытно, что ингаляционный анестетик севофлуран также способен оказывать положительное влияние на головной мозг при сепсисе, похожим образом ингибируя апоптотические каскады в нейронах и способствуя в дальнейшем сохранению памяти у септических крыс [9].

#### Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс

Апоптоз нервных клеток также может быть следствием аноксии, вызванной характерной для сепсиса гипотензией в целом и снижением перфузионного давления в мозговых сосудах в частности, а также набуханием мембран эритроцитов – проявлением повреждающего действия активных форм кислорода на клетки организма, что в совокупности приводит к гипоксии, снижению окислительного фосфорилирования и митохондриальной дисфункции нейронов. Митохондрии, в свою очередь, являются не только производителями внутриклеточной энергии, но и мишенью окислительного стресса, что делает их важным источником активных форм кислорода, избыточное выделение которых приводит к запуску апоптотических каскадов в клетках головного мозга [24].

Таким образом, все перечисленные процессы, характерные для САЭ, тесно взаимосвязаны между собой, они происходят в головном мозге параллельно, оказывая влияние друг на друга и потенцируя дальнейшее повреждение, приводящие в итоге к развитию и прогрессированию полиорганной недостаточности. Исходя из этого, ЦНС, по-видимому, является одной из первых структур, повреждение которой может определять течение и исход СПОН. Основным проявлением данного повреждения являются качественные и количественные нарушения сознания, для оценки которых пока не разработано оптимальной методики. Вероятно, степень нарушения сознания может коррелировать с исходом СПОН, и данную корреляцию можно положить в основу новой прогностической системы.

#### Заключение

Представленные данные подтверждают настоятельную необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью установления наиболее ранних предикторов исхода СПОН при сепсисе.

**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. Белобородова Н. В., Острова И. В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор) // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 121–139.
2. Боткин С. П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции: в 2 т. / С. П. Боткин; вступ. ст. А. Л. Мясникова; сост. К. А. Розова. – М.: Медгиз, 1950. – 944 с.
3. Мещеряков Г. Н., Радаев С. М., Закс И. О. и др. Системы оценки тяжести – компонент методологии лечебной работы (обзор литературы) // Реаниматология и интенсивная терапия. – 2009. – № 1. – С. 19–28.
4. Насонкин О. С., Цыган В. Н. Исторические вехи эволюции учения о шоке в отечественной медицине // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – № 1. – С. 314–320.
5. Никифорова (Постникова) Т. А., Песков С. А., Доронина О. Б. Анализ современного состояния клинико-экспериментальных данных о взаимодействии нервной и иммунной систем // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 72–80.
6. Саенко В. Ф., Десятерик В. И., Перцева Т. А. и др. Сепсис и нозокомиальная инфекция. – Кривой рог: Минерал, 2002. – 256 с.
7. Черных Е. Р., Леплина О. Ю., Тихонова М. А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 415–429.
8. Andonegui G., Zelinski E. L., Schubert C. L. et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 9. URL: <https://insight.jci.org/articles/view/99364>.
9. Bedirli N., Bagriacik E. U., Yilmaz G. et al. Sevoflurane exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and memory impairment through caspase 3/9 and Bax/Bcl signaling pathway in a rat model of sepsis // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 46, № 7. – P. 2828–2842.
10. Carmeliet P., Van Damme J., Deneef C. Interleukin-1 beta inhibits acetylcholine synthesis in the pituitary corticotrophic cell line AtT20 // *Brain Res.* – 1989. – Vol. 491. – P. 199–203.
11. Chaudhry N., Duggal A. K. Sepsis associated encephalopathy // *Advances in Medicine*. – 2014. – P. 1–16. URL: <https://doi.org/10.1155/2014/762320>.
12. Chung H. Y., Wickel J., Brunkhorst F. M. et al. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 703.
13. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium // *Intens. Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 941–950.
14. Ehler J., Petzold A., Wittstock M. et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy – A prospective, pilot observational study // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 1. URL: [https://www.researchgate.net/publication/330662647\\_The\\_prognostic\\_value\\_of\\_neurofilament\\_levels\\_in\\_patients\\_with\\_sepsis-associated\\_encephalopathy-A\\_prospective\\_pilot\\_observational\\_study](https://www.researchgate.net/publication/330662647_The_prognostic_value_of_neurofilament_levels_in_patients_with_sepsis-associated_encephalopathy-A_prospective_pilot_observational_study).
15. Eidelman L. A., Putterman D., Putterman C. et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 6. – P. 470–473.
16. Fu Q., Wu J., Zhou X. Y. et al. NLRP3/Caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy // *Inflammation*. – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 306–318.
17. Gofton T.E., Young G. B. Sepsis-associated encephalopathy // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – Vol. 8, № 10. – P. 557–566.
18. Heming N., Mazeraud A., Verdonk F. et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy // *Crit. Care (London, England)*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 65.
19. Iacobone E., Bailly-Salin J., Polito A. et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37 (10 suppl.). – P. 331–336.
20. Karnatovskaia L. V., Festic E. Sepsis // *Neurohospitalist*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 144–153.
21. Kuperberg S. J., Wadgaonkar R. Sepsis-associated encephalopathy: the blood-brain barrier and the sphingolipid rheostat // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 597.
22. Li S., Lv J., Li J. et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve // *Neurosci. Lett.* – 2018. – Vol. 662. – P. 98–104.
23. Li Y., Liu L., Kang J. et al. Neuronal-glia interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 149–155.
1. Beloborodova N.V., Ostrova I.V. Sepsis-associated encephalopathy (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 121-139. (In Russ.)
2. Botkin S.P. *Kurs kliniki vnutrennikh bolezney i klinicheskiye lektsii: v 2 t.* [The training course on internal medicine and clinical lectures. In 2 volumes]. S.P. Botkin, introd. by A.L. Myasnikov, comp. by K.A. Rozova. Moscow, Medgiz Publ., 1950. 944 p.
3. Mescheryakov G.N., Radaev S.M., Zaks I.O. et al. The systems for severity assessment as a component of treatment methodology (literature review). *Reanimatologiya I Intensivnaya Terapiya*, 2009, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.)
4. Nasonkin O.S., Tsygan V.N. Historical milestones in the evolution of the theory of shock in the Russian medicine. *Vestnik Rossiiskoy Voennno-Meditsinskoy Akademii*, 2012, no. 1, pp. 314-320. (In Russ.)
5. Nikiforova (Postnikova) T.A., Peskov S.A., Doronina O.B. Analysis of the current state of clinical and experimental data on the interaction of the nervous and immune systems. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 72-80. (In Russ.)
6. Saenko V.F., Desyaterik V.I., Pertseva T.A. et al. *Sepsis i nozokomialnaya infektsiya*. [Sepsis and nosocomial infection]. Krivoy Rog., Mineral Publ., 2002, 256 p.
7. Chernykh E.R., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A. et al. Cytokine balance in the pathogenesis of the systemic inflammatory response: a new target of immunotherapeutic effects in the treatment of sepsis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2001, vol. 3, no. 3, pp. 415-429. (In Russ.)
8. Andonegui G., Zelinski E.L., Schubert C.L. et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI Insight*, 2018, vol. 3, no. 9. Available: <https://insight.jci.org/articles/view/99364>.
9. Bedirli N., Bagriacik E.U., Yilmaz G. et al. Sevoflurane exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and memory impairment through caspase 3/9 and Bax/Bcl signaling pathway in a rat model of sepsis. *J. Int. Med. Res.*, 2018, vol. 46, no. 7, pp. 2828-2842.
10. Carmeliet P., Van Damme J., Deneef C. Interleukin-1 beta inhibits acetylcholine synthesis in the pituitary corticotrophic cell line AtT20. *Brain Res.*, 1989, vol. 491, pp. 199-203.
11. Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine*, 2014, pp. 1-16. Available: <https://doi.org/10.1155/2014/762320>.
12. Chung H.Y., Wickel J., Brunkhorst F.M. et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 703.
13. Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intens. Care Med.*, 2007, vol. 33, pp. 941-950.
14. Ehler J., Petzold A., Wittstock M. et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy – A prospective, pilot observational study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 1, Available: [https://www.researchgate.net/publication/330662647\\_The\\_prognostic\\_value\\_of\\_neurofilament\\_levels\\_in\\_patients\\_with\\_sepsis-associated\\_encephalopathy-A\\_prospective\\_pilot\\_observational\\_study](https://www.researchgate.net/publication/330662647_The_prognostic_value_of_neurofilament_levels_in_patients_with_sepsis-associated_encephalopathy-A_prospective_pilot_observational_study).
15. Eidelman L.A., Putterman D., Putterman C. et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*, 1996, vol. 275, no. 6, pp. 470-473.
16. Fu Q., Wu J., Zhou X. Y. et al. NLRP3/Caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy. *Inflammation*, 2019, vol. 42, no. 1, pp. 306-318.
17. Gofton T.E., Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, vol. 8, no. 10, pp. 557-566.
18. Heming N., Mazeraud A., Verdonk F. et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit. Care (London, England)*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 65.
19. Iacobone E., Bailly-Salin J., Polito A. et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, (10 suppl.), pp. 331-336.
20. Karnatovskaia L. V., Festic E. Sepsis. *Neurohospitalist*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 144-153.
21. Kuperberg S.J., Wadgaonkar R. Sepsis-associated encephalopathy: the blood-brain barrier and the sphingolipid rheostat. *Front Immunol.*, 2017, vol. 8, pp. 597.
22. Li S., Lv J., Li J. et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve. *Neurosci. Lett.*, 2018, vol. 662, pp. 98-104.
23. Li Y., Liu L., Kang J. et al. Neuronal-glia interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression. *J. Neurosci.*, 2000, vol. 20, pp. 149-155.

24. Molnar L., Fülesdi B., Németh N. et al. Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature // *Neurol. India*. – 2018. – Vol. 66. – P. 352–361.
25. Quan N., Banks W. A. Brain-immune communication pathways // *Brain Behav Immun.* – 2007. – Vol. 21. – P. 727–735.
26. Ren C., Yao R. Q., Zhang H. et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression // *J. Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 14.
27. Robba C., Crippa I. A., Taccone F. S. Septic Encephalopathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2018. – Vol. 18. – P. 82.
28. Saeed R. W. Varma S., Peng-Nemeroff T. et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 1113–1123.
29. Sonnevile R., de Montmollin E., Poujade J. et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 1075–1084.
30. Tong D. M., Zhou Y. T., Wang G. S. et al. Early prediction and outcome of septic encephalopathy in acute stroke patients with nosocomial // *J. Clin. Med. Res.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 534–539.
31. Tracey K. J. Reflex control of immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 418–428.
32. Van Eijk M. M., Roes K. C., Honing M. L. et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9755). – P. 1829–1837.
33. Watkins L. R., Goehler L. E., Relton J. K. et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication // *Neurosci. Lett.* – 1995 – Vol. 183. – P. 27–31.
34. Westhoff D., Witlox J., Koenderman L. et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients // *J. Neuroinflammation*. – 2013. – Vol. 10. – P. 122.
35. Xu X. E., Liu L., Wang Y. C. et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis // *Brain. Behav. Immun.* – 2019. – Vol. 80. – P. 859–870.
36. Young G. B., Bolton C. F., Austin T. W. et al. The encephalopathy associated with septic illness // *Clin. Invest. Med.* – 1990. – Vol. 13, № 6. – P. 297–304.
37. Zhang Q. H., Sheng Z. Y., Yao Y. M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain // *Military Med. Research*. – 2014. – Vol. 1. – P. 20.
38. Zhu S. Z., Huang W. P., Huang L. Q. et al. Huperzine A protects sepsis associated encephalopathy by promoting the deficient cholinergic nervous function // *Neurosci. Lett.* – 2016. – Vol. 631. – P. 70–78.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»,  
119049, Москва,  
4-й Добрынинский пер., д. 1/9.

**Леонтьев Михаил Александрович**

кандидат медицинских наук,  
врач – анестезиолог-реаниматолог.  
Тел./факс: 8 (499) 236–22–13.  
E-mail: miwa\_leontev@mail.ru

**Кравчук Сергей Владимирович**

заведующий отделением анестезиологии-реанимации,  
врач – анестезиолог-реаниматолог.

**Водова Анастасия Васильевна**

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
студентка.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
Тел.: 8 (495) 434–03–29.  
E-mail: ms.vodova@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Morozov Children Municipal Clinical Hospital,  
Health Administration,  
1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049.

**Mikhail A. Leontiev**

Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency  
Physician.  
Phone/Fax: +7 (499) 236-22-13.  
Email: miwa\_leontev@mail.ru

**Sergey V. Kravchuk**

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.

**Anastasia V. Vodova**

Pirogov Russian National Research Medical University,  
Student.  
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.  
Phone: +7 (495) 434-03-29.  
Email: ms.vodova@mail.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-87-94>



# Персональная телемедицинская система «Оберег» для дистанционного мониторинга пациентов

А. А. ЕРЕМЕНКО<sup>1</sup>, Н. В. РОСТУНОВА<sup>2</sup>, С. А. БУДАГЯН<sup>3</sup>, А. В. КУРНОСОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

<sup>3</sup>ООО «УТН», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить возможность использования персональной телемедицинской системы (ПТС) «Оберег» для обеспечения мониторинга и постоянного врачебного контроля состояния жизненно важных систем организма пациентов в стационаре, в процессе транспортировки и во внегоспитальных условиях.

**Материал и методы.** Проведены испытания системы «Оберег» в ведущих российских клиниках путем одновременного измерения параметров жизнедеятельности другими штатными мониторами пациента. Критерии сравнительной оценки: функциональные возможности; точность измерения в сравнении со стационарными системами; надежность работы; влияние на работу ПТС другого оборудования отделения реанимации и интенсивной терапии и возможные помехи с его стороны; удобство работы персонала и использования пациентами; проверка возможностей связи на основании натурных экспериментов. Оценивались также дополнительные возможности системы. Проведен расчет потребности в ней медицинских организаций Минздрава России.

**Результаты.** Подтверждена работоспособность устройства в клинических условиях для пациентов различного профиля, включая самых тяжелых; установлено, что функциональные возможности системы и точность измерения параметров соответствуют необходимым требованиям. Подсчитано, что общая потребность в подобных системах в России может составить до 4 250 000 шт.

**Заключение.** Устройство может применяться для индивидуального и группового мониторинга в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в обычных отделениях стационаров после перевода из реанимации, при реабилитационных мероприятиях для дистанционного мониторинга на дому, при перемещениях пациентов, для контроля их состояния в чрезвычайных условиях.

**Ключевые слова:** телемедицина, дистанционный мониторинг, носимый монитор пациента

**Для цитирования:** Еременко А. А., Ростунова Н. В., Будагян С. А., Курносов А. В. Персональная телемедицинская система «Оберег» для дистанционного мониторинга пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 87-94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-87-94

## The personalized telemedical system of Obereg for remote patient's monitoring

A. A. EREMENKO<sup>1</sup>, N. V. ROSTUNOVA<sup>2</sup>, S. A. BUDAGYAN<sup>3</sup>, A. V. KURNOSOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Surgery Research Center named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup>ООО UTK, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to assess the potential use of the personalized telemedical system (PTS) of Obereg to ensure monitoring and constant medical control over the state of vital systems of the patient's body in the hospital, during transportation, and in out-of-hospital conditions.

**Subjects and methods.** The Obereg system was tested in leading Russian clinics through simultaneous measurement of vital activity parameters with other standard patient monitoring systems. Comparative evaluation criteria were the following: functionality, measurement accuracy in comparison with stationary systems, reliability of operation, the impact on the operation of PTS of other equipment in the intensive care unit and possible interference, user friendliness for personnel and patients, and verification of communication capabilities based on field experiments. Additional parameters of the system were also evaluated. The need for it by medical units of the Ministry of Health of Russia was estimated.

**Results.** The operability of the system has been confirmed in clinical conditions for patients of various profiles, including the most severe cases; it was found that the functionality of the system and accuracy of measurement met relevant requirements. It was estimated that the total demand for such systems in Russia might amount to 4,250,000 units.

**Conclusion.** The device can be used for individual and group monitoring in intensive care units, in in-patient settings after transfer from intensive care, during rehabilitation for remote monitoring at home, and during patients' transportation to monitor their condition in case of emergency.

**Key words:** telemedicine, remote monitoring, mobile patient's monitoring device

**For citations:** Eremenko A.A., Rostunova N.V., Budagyan S.A., Kurnosov A.V. The personalized telemedical system of Obereg for remote patient's monitoring. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 87-94. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-87-94

Для корреспонденции:  
Будагян Сергей Арутюнович  
E-mail: spacemed@mail.ru

Correspondence:  
Sergey A. Budagyan  
Email: spacemed@mail.ru

Одно из наиболее актуальных направлений технологического развития в здравоохранении – системы телемедицины, позволяющие оперативно следить за состоянием пациентов на расстоянии и

при необходимости обеспечивать своевременную медицинскую помощь.

Характерной особенностью нашей страны является огромная территория в сочетании с низкой

плотностью населения на большей ее части и крайней неравномерностью обеспеченности амбулаторно-поликлиническими и лечебно-профилактическими учреждениями. В результате значительное число граждан, входящих в различные группы риска по здоровью, лишены постоянного врачебного контроля состояния жизненно важных систем организма и подвергаются опасности внезапного наступления критических состояний.

В последние годы в разных странах предпринимаются многочисленные попытки разработки индивидуальной носимой аппаратуры для непрерывного контроля состояния здоровья пациентов. Однако создаваемые образцы являлись в основном достаточно примитивными устройствами и никак не вписываются в существующую систему здравоохранения.

В России необходимость развития персональных телемедицинских технологий поддерживается на государственном уровне [5]. Большое значение этой проблеме придается в Докладе о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения Всемирной организации здравоохранения «Телемедицина. Возможности и развитие в государствах-членах» [3].

Ярким подтверждением актуальности развития технологий дистанционного наблюдения за состоянием пациентов явилась пандемия COVID-19 [1].

Цель работы: оценить возможность использования персональной телемедицинской системы (ПТС) «Оберег» для обеспечения мониторинга и постоянного врачебного контроля состояния жизненно важных систем организма пациентов в стационаре, в процессе транспортировки и во внегоспитальных условиях.

## Материал и методы

ПТС «Оберег» представляет собой компактный автономный, носимый на теле монитор пациента размером 150 × 100 × 45 мм и весом 0,5 кг с функцией постоянной трансляции по беспроводным каналам связи измеряемых параметров жизнедеятельности организма в компьютерную сеть, откуда их могут принять на свои компьютеры, планшеты или смартфоны уполномоченные медицинские работники для удаленного контроля состояния пациента и принятия при необходимости мер по его спасению.

Прибор измеряет и рассчитывает следующие физиологические параметры: частоту сердечных сокращений (ЧСС); смещение ST-сегмента; частоту дыхания (ЧД); частоту пульса; сатурацию (насыщение) кислородом гемоглобина периферической артериальной крови ( $SpO_2$ ); температуру тела в одной или двух точках ( $T_1$ ,  $T_2$ ); систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление.

Базовый приборный блок снабжен датчиком регистрации ускорения, позволяющим определять события падения и сигнализировать о потенциально

травмоопасном резком изменении положения тела пациента.

Обсуждения ПТС «Оберег» проведены в ЦКБ РАН, НМИЦ кардиологии Минздрава России, НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. М. Бакулева Минздрава России, ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Академии гражданской защиты МЧС России, головном офисе компании «Швабе».

Длительные исследования проводились на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГВКГ им. Н. Н. Бурденко МО РФ (2 пациента после операций на желудочно-кишечном тракте и 2 – после замены суставов нижних конечностей) и ОРИТ РНЦХ им. Б. В. Петровского (3 пациента отделения кардиохирургии после различных операций на сердце и торакоабдоминальной аорте), где дополнительно исследовалось применение ПТС «Оберег» при переводе пациентов из ОРИТ в хирургическое отделение.

Критериями сравнительной оценки работы ПТС «Оберег» со стандартными стационарными мониторными комплексами ведущих мировых фирм было сопоставление по следующим параметрам:

- функциональные возможности;
- точность измерения в сравнении со стационарными системами;
- надежность работы;
- влияние на работу ПТС другого оборудования ОРИТ и возможные помехи с его стороны;
- удобство работы персонала и использования пациентами;
- проверка возможностей связи на основании натурных экспериментов;
- проверка дополнительных возможностей, предоставляемых ПТС «Оберег».

Испытания проводились путем одновременного измерения параметров жизнедеятельности пациента штатными мониторами пациента и ПТС «Оберег».

Кроме того, проведен расчет возможной потребности в ПТС «Оберег». Для этого на основании длительных наблюдений за пациентами, заканчивающимися лечением в различных отделениях ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, составлены экспертные заключения о целесообразности дальнейшего мониторинга их состояния после выписки. Полученные данные экстраполировались на общее количество больных, пролеченных в системе стационаров Минздрава России.

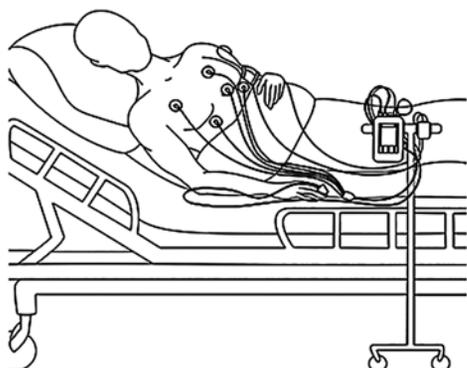
Общий вид базового модуля ПТС «Оберег» с принадлежностями представлен на рис. 1. В зависимости от состояния пациента ПТС «Оберег» может крепиться на кровати, стойке, каталке, носилках, а при активном пациенте – на теле последнего (рис. 2).

Вид экрана пациента представлен на рис. 3.

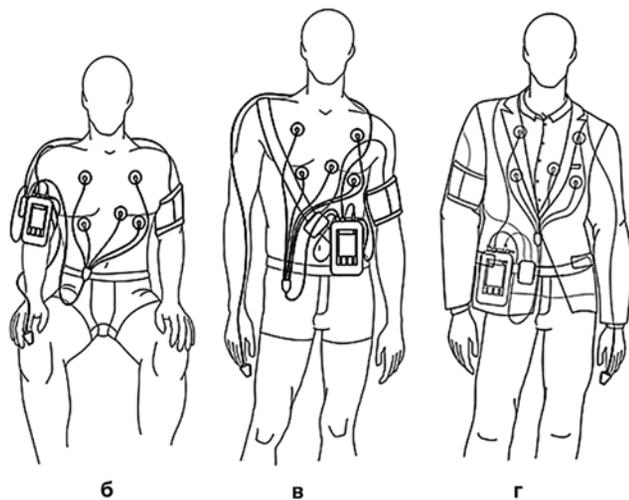
Измеренные значения параметров организма пациента непрерывно транслируются базовым моду-



**Рис. 1.** Базовый модуль ПТС с датчиками  
**Fig. 1.** The main PTS block with sensors



а



б

в

г

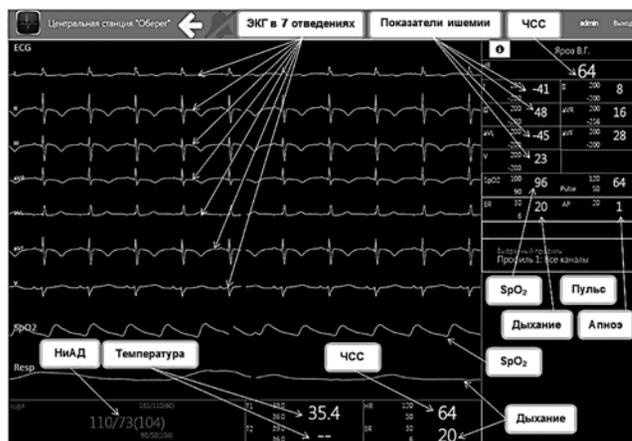
**Рис. 2.** Варианты расположения базового модуля ПТС  
 а – у кровати, б – ручное, в – шейное, г – поясное под верхней одеждой

**Fig. 2.** Options for main PTS block layout:

а – by the bedside, б - hand, в - neck, г - on the waist under clothes

лем по каналу Wi-Fi. Прием данных и передача их на сервер обеспечивается встроенным Wi-Fi-трансивером через стационарную точку доступа при нахождении базового модуля в зоне видимости одной из сетей Wi-Fi, в которых он зарегистрирован.

Программное обеспечение системы позволяет вести одновременное сопровождение практически неограниченного количества пациентов, при этом дистанция, на которой ведется мониторинг отдельных пациентов, и количество удаленных мониторов



**Рис. 3.** Вид экрана пациента центральной станции ПТС при индивидуальном мониторинге

**Fig. 3.** The view of the patient's screen from the central PTS station for individual monitoring

врачей, с которых ведется контроль, также ничем не ограничены.

### Результаты

#### Оценка эффективности мониторингирования параметров жизнеобеспечения

Проведение испытаний подтвердило работоспособность созданного устройства в клинических условиях для пациентов различного профиля, включая пациентов в тяжелом состоянии.

При параллельном контроле штатными дорогостоящими импортными аппаратами и ПТС «Оберег» функциональные возможности обеих систем соответствовали требованиям Минздрава к мониторам пациента, а точность измерения параметров мониторинга была одинаковой (различия в измерениях были не значимы) (табл. 1).

Влияния на работу ПТС «Оберег» оборудования, установленного в ОРИТ, и, наоборот, работы ПТС «Оберег» на иное штатное оборудование ОРИТ не отмечено. Используемое дополнительное оборудование (аппарат для проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации, аппарат для ультрагемомонодиафильтрации и управляемой гипотермии, автоматические инфузионные насосы, дефибрилляторы (в режиме ожидания), электрокардиостимулятор) не оказывали влияния на качество регистрации параметров устройством «Оберег». Помех от работающей ПТС не зарегистрировано.

Реакция медицинского персонала во всех случаях была позитивной. При этом одобрен сам принцип дистанционного мониторинга, который может быть полезным как в больницах, так и для контроля ключевых показателей здоровья удаленных пациентов.

Аналогичным было и отношение пациентов, которым использование ПТС придавало уверенность, например, во время восстановительных занятий с персоналом и самостоятельных перемещений по территории больницы.

**Таблица 1. Сравнение результатов измерения параметров организма пациента при параллельной установке на больного датчиков штатной импортной мониторинговой системы и ПТС «Оберег»**

*Table 1. Comparison of results when measuring the parameters of the host with parallel installation of sensors of the standard imported monitoring system and the PTS Obereg*

Параметр	Штатная мониторинговая система	ПТС «Оберег»
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	64 ± 3	66 ± 3
Смещение ST-сегмента, мкВ	22 ± 2	18 ± 3
ЧД, мин <sup>-1</sup>	21 ± 3	20 ± 3
ЧП мин <sup>-1</sup>	65 ± 3	65 ± 3
SpO <sub>2</sub> , %	98 ± 2	96 ± 2
T <sub>1</sub> , °C	35,3 ± 0,2	35,4 ± 0,2
НиАД <sub>сист.</sub> , мм рт. ст.	103 ± 5	110 ± 5
НиАД <sub>дист.</sub> , мм рт. ст.	69 ± 3	73 ± 3

За счет фиксации аппарата на теле больной не связан проводами с аппаратурой, установленной у кровати, как это имеет место при использовании обычных мониторов пациента, он может двигаться в постели и ходить по палате, по коридорам больницы или по больничному двору, а при домашнем мониторинге – перемещаться по дому и вне его.

Отмечается легкое освоение медицинскими работниками управления ПТС и ее эксплуатации.

Хорошо показала себя система связи, которая бесперебойно обеспечивала передачу данных как в режиме стационарного использования, так и при перемещении, в том числе и при транспортировке.

*Оценка возможностей дистанционного мониторинга*

Программное обеспечение ПТС «Оберег», установленное на сервере, обеспечивало возможность дистанционного мониторинга с удаленных компьютеров независимо от операционных систем, установленных на них.

*Групповой дистанционный мониторинг.* Выявлена возможность одновременного дистанционного мониторинга многих пациентов. На экран группового мониторинга выводили данные многих пациентов, в палатах ОРИТ – обычно 8–10 больных, при мониторинге удаленных пациентов – до 200 на одном экране. При выходе какого-либо из параметров за эти границы тревоги на удаленном компьютере группового мониторинга инициируются звуковой и световой сигнал, номер пациента и указание на тип тревоги. Для детального анализа есть возможность открыть экран пациента.

Приоритет по реакции персонала на тревоги, одновременно поступившие от нескольких пациентов, естественно отдается тем из них, чья тревога носит жизнеугрожающий характер (красный цвет).

*Дальность и качество связи.* В результате проведенного тестирования установлено, что развернутая на одном сервере ПТС стабильно обраба-

тывала порядка 700 одновременно подключенных устройств. Так как система является распределенной и представляет собой совокупность отдельных подсистем и сервисов (база данных, web-сервер, сетевые сервисы, сервисы постобработки данных и пр.), производительность можно значительно увеличить, распределив систему по разным физическим серверам.

Второй тип опытов производился путем одновременного приема сигналов от сервера в разных удаленных точках, отстоящих друг от друга и от сервера на расстояние более 1 000 км. Во всех случаях результат приема был удовлетворительным.

В порядке апробации использования ПТС в автомобилях скорой помощи проведен эксперимент по применению ПТС в движении на автомобиле.

В роли пациента выступил доброволец из числа разработчиков проекта, который сам был за рулем. На него установили датчики ЭКГ, НиАД и SpO<sub>2</sub>. В качестве системы связи использовался канал Wi-Fi ПТС в сочетании с мобильной точкой доступа. Сбоев связи в дороге не было.

*Расчет потребности в комплексах дистанционного наблюдения*

Всего за 5 лет наблюдались и проходили лечение 16 372 пациента. Наблюдались амбулаторно 6 222 человека, 10 150 человек проходили курс лечения в стационаре. Из них 6 365 мужчин и 10 007 женщин.

Половые и возрастные соотношения контингента из года в год приблизительно одинаковы, данные по нозологиям и реабилитационным группам обрабатывались на примере итогов за 2016 г. (табл. 2).

Учитывалось, что данные не вполне отражают общую статистику, так как в стационаре проходят лечение и реабилитацию пациенты в наиболее тяжелом состоянии. Например, при выписке пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, 87% (201) из них нуждались в дальнейшем наблюдении и продолжении реабилитационных мероприятий. Наблюдались двигательные нарушения, афазия. Причина такого положения понятна, так как даже при хорошей динамике невозможно восстановить полную двигательную функцию за 2–3 нед. – стандартный срок пребывания пациента в стационаре. Поэтому такие пациенты нуждаются в дистанционном мониторинге – слежении со стороны врачей в период их долечивания дома.

Пациенты с Болезнью Паркинсона – 44 (67%) человека – нуждались в дистанционном мониторинге в силу тяжелой стадии болезни и наличия сопутствующих заболеваний, несмотря на правильный подбор дозы препарата и хорошую его переносимость. Все пациенты с черепно-мозговыми травмами при выписке нуждались в дальнейшем наблюдении и лечении ввиду выраженности исходного поражения центральной нервной системы. Среди перенесших острый инфаркт миокарда 18 (21%) пациентам было необходимо долечивание

Таблица 2. Пациенты, нуждающиеся в дальнейшем мониторинге, 2016 г.

Table 2. Patients who require further monitoring, 2016

Нозология	Прошли курс реабилитации		Подлежат долечиванию		Нуждаются в мониторинге	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Неврология						
ДЭП	244	7,96	37	15,16	37	15,16
Болезнь Паркинсона	65	2,12	44	67,69	44	67,69
Дорсопатия	1 048	34,18	278	26,53	7	0,67
Болезни периферической нервной системы	69	2,25	31	44,93	4	5,80
ЦВБ, АНС	24	0,78	5	20,83	5	20,83
Опухоли головного мозга	48	1,57	8	16,67	8	16,67
Острое нарушение мозгового кровообращения	231	7,53	201	87,01	201	87,01
Черепно-мозговая травма и последствия	60	1,96	59	98,33	59	98,33
Другие болезни нервной системы	103	3,36	86	83,50	17	16,50
Всего	1 892	61,71				
Заболевания сердечно-сосудистой системы						
ГБ, ИБС, ОИМ	84	2,74	18	21,43	18	21,43
Варикозная болезнь	12	0,39	0	0,0	0	-
Всего	96	3,13				
Травматология и ортопедия						
Травмы и последствия травм	104	3,39	96	92,31	1	0,96
Артрозы, артриты	325	10,60	255	78,46	2	0,62
Всего	429	13,99				
Пульмонология						
Пневмонии, острые бронхиты	146	4,76	5	3,42	1	0,68
Хроническая обструктивная болезнь легких	37	1,21	21	56,76	21	56,76
Бронхиальная астма	4	0,13	4	100,0	0	-
Всего	187	6,10				
Гинекология	52	1,70	8	15,38	0	-
Урология	27	0,88	4	14,81	0	-
ЛОР	79	2,58	3	3,80	0	-
Хирургия, в том числе п/о	140	4,57	26	18,57	8	5,71
Разное	164	5,35				
Всего	3 066		1 189	38,78	433	14,12

в амбулаторных условиях с контролем ЭКГ и артериального давления. Имел тяжелую стадию болезни с гипоксией и нуждался в постоянном контроле функций дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы 21 (57%) пациент с хронической обструктивной болезнью легких. Необходимо было продолжение реабилитации многим пациентам после травм, с заболеваниями периферической нервной системы.

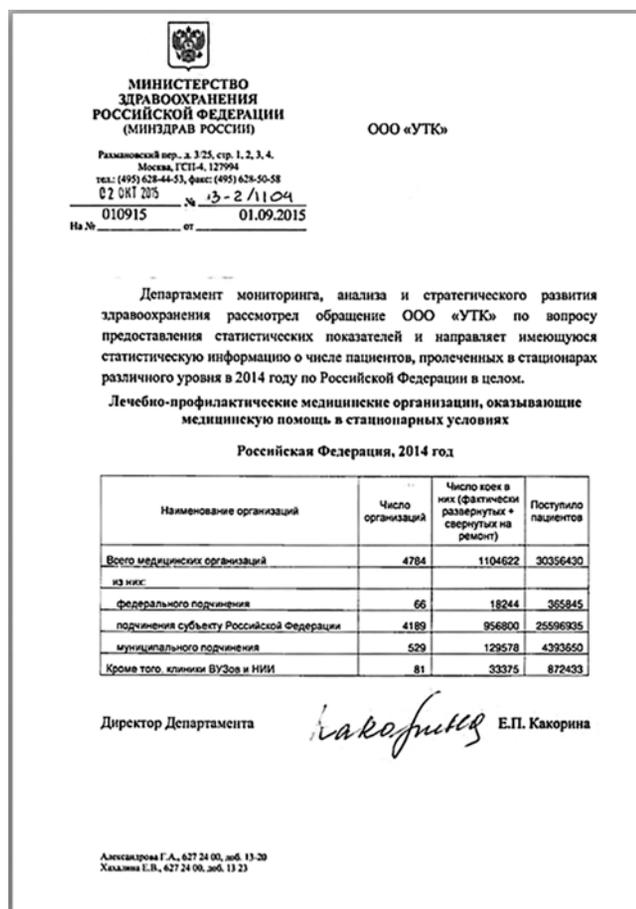
Таким образом, имеется широкий спектр больных, подлежащих дистанционному мониторингу. В основном это пациенты с высоким риском развития осложнений. Объем мониторинга зависит от конкретного заболевания и симптомокомплекса, характеризующего данную нозологию, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

Официально опубликованной информации о потребности страны в устройствах, подобных ПТС «Оберег», не существует. Поэтому для выяс-

нения вопроса о потребности в системах палатного мониторинга выполнен запрос в Минздрав России. Фрагмент ответа министерства приведен на рис. 4. Из ответа следует, что информацией о потребности Минздрав не располагает. Однако в письме Министерство предоставило данные о количестве пациентов, которые проходят ежегодно через лечебно-профилактические медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь в стационарных условиях. Таких пациентов в 2014 г. оказалось 30 356 430 человек.

Если опереться на результаты статистического исследования, проведенного собственными силами (табл. 2), то при сохранении нуждающихся в мониторинге порядка 14% общая потребность в ПТС «Оберег» по России может составить до 4 250 000 шт.

Кроме разовой потребности, удовлетворить которую можно далеко не сразу, ежегодно будут по-



**Рис. 4.** Письмо Минздрава России о числе пролеченных больных

**Fig. 4.** The letter from the Ministry of Health about the number of treated patients

являться пациенты, у которых впервые появляется необходимость в мониторинге.

## Обсуждение

Многочисленные ПТС следует дифференцировать на две большие группы по признаку назначения: а) устройства бытового использования, применение которых помогает человеку самостоятельно контролировать свое состояние и при нарастании тревожных симптомов обращаться за консультацией к специалистам или госпитализацией в медицинские учреждения; б) устройства профессионального типа, обеспечивающие непрерывный контроль за пациентом со стороны медицинского персонала, который сам принимает решения о необходимости экстренной помощи.

Известные отечественные системы относятся к первому типу, они основаны на регистрации ЭКГ в одном отведении, могут приблизительно определять артериальное давление (по различным формулам), измерять насыщение крови кислородом, не способны передавать данные в принятом у врачей-реаниматологов формате.

Наиболее распространенная американская система CardioNet MCOT™ [2], напротив, реализует профессиональный способ регистрации ЭКГ, одна-

ко не обеспечивает непрерывного дистанционного мониторинга и не контролирует другие показатели жизнедеятельности организма.

Многочисленные решения других фирм, включая мировых лидеров медицинской техники, таких, например, как GE Healthcare, Honeywell, Medtronic, Nihon Kohden, Philips Healthcare и др. [4], предлагают различные частные решения для мониторинга, которые, однако, не обеспечивают всех требований, предъявляемых к мониторам пациента, и, следовательно, не могут быть полностью интегрированы в системы слежения ОРИТ, что ограничивает их применимость.

Разработанная ПТС «Оберег» позволяет на профессиональном уровне проводить мониторинг состояния больного одновременно по нескольким параметрам, дает возможность осуществлять контроль за пациентом как в стенах медицинского учреждения, так и в дистанционном режиме при транспортировке или патронаже на дому.

Система позволяет осуществлять как индивидуальный, так и групповой мониторинг. Групповой удаленный мониторинг может быть организован не только в рамках отделений больницы (например, ОРИТ или поста мониторинга на этаже с обычными палатами), но и в форме Центра дистанционного мониторинга, предоставляющего эти услуги частным лицам или организациям на коммерческой основе.

В Центре можно одновременно организовать мониторинг в отношении собственных больных и других пациентов, находящихся на домашнем долечивании, маломобильных и пр. В этом случае доход от деятельности Центра дистанционного мониторинга мог бы поступать в бюджет стационара. Кроме того, необходимость обеспечения работы таких Центров будет стимулировать создание новых рабочих мест (в том числе по удаленному принципу) для медицинского персонала.

Такие качества ПТС «Оберег», как автономность, компактность, использование беспроводных каналов связи для передачи данных, возможность трансляции показателей в режиме реального времени на удаленные стационарные и мобильные гаджеты врачей, являются на данный момент уникальными.

## Выводы

1. ПТС «Оберег» представляет собой рационально спроектированное, эргономичное устройство для мониторинга пациентов в условиях стационара и за пределами лечебного учреждения, в том числе во время транспортировки и в домашних условиях.

2. Устройство обеспечивает бесперебойную регистрацию витальных показателей, при этом отмечены его высокая помехоустойчивость и точность измерения, сопоставимая с характеристиками штатных стационарных мониторинговых систем.

3. Компактное автономное конструктивное исполнение прибора делает процесс мониторинга более комфортным для пациента, не препятствуя его активности, а также повышает безопасность па-

циента, обеспечивая непрерывность мониторинга при различных двигательных режимах больного.

4. Программное обеспечение системы позволяет вести одновременно сопровождение практически неограниченного количества пациентов, при этом дистанция, на которой ведется мониторинг отдельных пациентов, и количество удаленных мониторов

врачей, с которых ведется контроль, также ничем не ограничены.

5. Существенным достоинством ПТС является низкая стоимость, что позволяет за те же средства оснастить аппаратурой контроля состояния пациентов в несколько раз больше больничных коек, чем при использовании стационарных систем мониторинга в палатах ОРИТ.

**Проект выполнен при финансовой помощи:**

- *Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям);*
- *Общества с ограниченной ответственностью «Красный Яр».*

**The financial support for this project was provided by:**

- *Fund for Assistance to Small Innovative Enterprises in the Field of Science and Technology (Fund for Innovation Assistance),*
- *ООО Krasny Yar.*

**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. Лисогор Д. Технологии для мониторинга пациентов: сейчас и после пандемии – Режим доступа: <https://rb.ru/opinion/tehnologii-dlya-monitoringa-pacientov/>
2. Сайт Cardiac Monitoring.com – Режим доступа: <http://cardiacmonitoring.com/ambulatory-cardiac-monitoring-solutions/>
3. Телемедицина. Возможности и развитие в государствах-членах. Доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. – Режим доступа: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141\\_rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141_rus.pdf).
4. Топ 10 лучших решений для удаленного мониторинга пациентов для больниц – Режим доступа: <https://evercare.ru/remote-monitoring-top10>.
5. Федеральный закон от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» // Рос. газ. – 2017. – 4 авг.

**REFERENCES**

1. Lisogor D. *Tekhnologii dlya monitoringa patsiyentov: seychas i posle pandemii.* [Patient monitoring technologies: now and after the pandemic]. Available: <https://rb.ru/opinion/tehnologii-dlya-monitoringa-pacientov/>
2. The website of Monitoring.com Available: <http://cardiacmonitoring.com/ambulatory-cardiac-monitoring-solutions/>
3. *Teleditsina. Vozmozhnosti i razvitiye v gosudarstvakh-chlenakh. Doklad o rezultatakh vtorogo globalnogo obsledovaniya v oblasti elektronnoho zdravookhraneniya.* [Telemedicine. Opportunities and development in member states. Report on the results of the second global eHealth survey]. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141\\_rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141_rus.pdf).
4. *Top 10 luchshikh resheniy dlya udalennogo monitoringa patsiyentov dlya bolnits.* [Top 10 Best Remote Patient Monitoring Solutions for Hospitals]. Available: <https://evercare.ru/remote-monitoring-top10>.
5. Federal Law no. 242-FZ of July 29, 2017 On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Application of Information Technologies in the Field of Health Protection. *Ros. Gaz.*, 2017, Aug. 4. (In Russ.)

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Еременко Александр Анатольевич**

*ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, руководитель ОРИТ-2. 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2. Тел.: +7 (499) 246–58–81. E-mail: nracs@med.ru*

**Ростунова Надежда Владимировна**

*ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, кандидат медицинских наук, врач физиотерапевтического отделения. 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. Тел.: +7 (499) 190–85–82. E-mail: spacemed@mail.ru*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

**Aleksandr A. Eremenko**

*Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of RAS, Honoured Researcher of RF, Doctor of Superior Merritt, Head of ICU-2. 2, Abrikosovsky Lane, GSP-1, Moscow, 119991. Phone: +7 (499) 246–58–81. Email: nracs@med.ru*

**Nadezhda V. Rostunova**

*Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Candidate of Medical Sciences, Physician of Physiotherapy Department. 23, Marshala Novikova St., Moscow, 123098. Phone: +7 (499) 190–85–82. Email: spacemed@mail.ru*

ООО «УТК»,  
119296, Москва, ул. Молодежная, д. 3, 238.  
E-mail: spacemed@mail.ru

**Будагян Сергей Арутюнович**  
управляющий.  
Тел.: +7 (926) 814-23-46.

**Курносков Александр Валерьевич**  
старший научный сотрудник.

ООО UTK  
3, 238, Molodezhnaya St., Moscow, 119296.  
Email: spacemed@mail.ru

**Sergey A. Budagyan**  
Manager.  
Phone: +7 (926) 814-23-46.

**Aleksandr V. Kurnosov**  
Senior Researcher.



# Анестезиологические аспекты удаления гормонально-активных каротидных хемодектом: клиническое наблюдение и обзор литературы

А. А. КУРБАСОВ, А. В. ШМИГЕЛЬСКИЙ, А. Д. АХМЕДОВ, В. А. ЛУКШИН, Д. Ю. УСАЧЁВ

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

РЕЗЮМЕ

Приведено описание клинического наблюдения – удаления гормонально-активной опухоли каротидного гломуса. Предположение о гормональной активности опухоли сделано на основании данных анамнеза (злокачественная артериальная гипертензия с кризовым течением, эпизоды подъема артериального давления при механическом воздействии на опухоль) и особенностей гемодинамики во время операции (нарушения ритма сердца после индукции анестезии и выраженные гипертензивные реакции при манипуляции на ткани опухоли). В обзоре представлен обзор литературы, посвященный анестезиологическому обеспечению удаления гормонально-активных хемодектом.

Выявление характерных клинических симптомов в виде гипертензии, тахикардии, лихорадки, головных болей и др. в анамнезе пациентов с хемодектомами могут натолкнуть на мысль о гормональной активности опухоли. Биохимические тесты, определяющие уровень катехоламинов и продуктов их распада, позволяют подтвердить диагноз. При планировании операции анестезиолог должен быть готов к развитию характерных осложнений. Гипертензия, как самое частое осложнение, должна быть профилактарована назначением адrenoблокаторов перед операцией и купирована короткодействующими гипотензивными препаратами интраоперационно. После выключения опухоли из кровотока следует быть готовым к развитию гипотонии.

**Ключевые слова:** гормонально-активные хемодектомы, гормонально-активные параганглиомы каротидного гломуса, анестезиологическое обеспечение, интраоперационная гипертензия

**Для цитирования:** Курбасов А. А., Шмигельский А. В., Ахмедов А. Д., Лукшин В. А., Усачёв Д. Ю. Анестезиологические аспекты удаления гормонально-активных каротидных хемодектом: клиническое наблюдение и обзор литературы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 95-105. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-95-105

## Anesthetic aspects of the resection of hormone-active carotid chemodectomas: a clinical case and literature review

KURBASOV, A. V. SHMIGELSKIY, A. D. AKHMEDOV, V. A. LUKSHIN, D. YU. USACHEV

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

ABSTRACT

The article describes a clinical case - the resection of the hormone-active tumor of the carotid glomus. The hormonal activity of the tumor was suspected based on data of the patient's history, (malignant arterial hypertension with sharp rises in arterial tension, episodes of the increased arterial tension during mechanical impact on the tumor) and hemodynamic parameters during surgery (heart rhythm disturbances after induction of anesthesia and pronounced hypertensive reactions when manipulating the tumor tissue). The article reviews publications on anesthetic support during the resection of hormone-active chemodectomas.

Detection of typical clinical signs such as hypertension, tachycardia, fever, headaches, etc. in the history of patients with chemodectoma may suggest hormonal activity of the tumor. Biochemical tests that determine the level of catecholamines and their breakdown products can confirm the diagnosis. When planning surgery, the anesthesiologist should be prepared for the development of the relevant complications. Hypertension, as the most frequent complication, should be prevented by preoperative adrenergic blockers and treated intraoperatively with short-acting antihypertensive drugs. After exclusion of the tumor from the bloodstream, it is necessary to prepare for the development of hypotension.

**Key words:** hormone-active chemodectoma, hormone-active carotid glomus paragangliomas, anesthetic support, intraoperative hypertension

**For citations:** Kurbasov A.A., Shmigelskiy A.V., Akhmedov A.D., Lukshin V.A., Usachev D.Yu. Anesthetic aspects of the resection of hormone-active carotid chemodectomas: a clinical case and literature review. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 95-105. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-95-105

*Для корреспонденции:*

Курбасов Александр Андреевич  
E-mail: alexandr.kurbasov@gmail.com

*Correspondence:*

Aleksandr A. Kurbasov  
Email: alexandr.kurbasov@gmail.com

Параганглиомы головы и шеи – опухоли, произрастающие из клеток нейроэктодермы. Наиболее частыми локализациями этих образований являются: область каротидного тельца, ганглии блуждающего нерва, яремный и барабанный гломусы [39]. Хемодектомы каротидного тельца встречаются чаще остальных и составляют 60% от всех параганглиом головы и шеи [47]. Это опухоли образуются из параганглионарных клеток области бифуркации общей сонной артерии (ОСА), которые развиваются из мезодермальных элементов третьей пары жаберных дуг и нейроэктодермы [4, 37]. Частота встречаемо-

сти в популяции – 1–2 случая на 100 тыс. человек. Среди всех опухолей головы и шеи хемодектомы составляют около 0,6% [26].

**Описание клинического наблюдения.** Пациент К. (возраст – 52 года, рост – 176 см, масса тела – 106 кг, ИМТ – 34,5) поступил в клинику с жалобами на припухлость в правой половине шеи. Анамнез заболевания: в мае 2019 г. заметил появление припухлости в правой половине шеи, при обследовании по данным СКТ-ангиографии от 06.06.2019 г. и 20.08.2019 г. выявлено объемное образование в области каротидного гломуса справа с компрес-

сией сосудисто-нервного пучка (рис. 1). В августе 2019 г. по месту жительства проведена пункционная биопсия – вероятно, хемодектома. Пациент с юности отмечал подъемы артериального давления (АД) максимально до 160/100 мм рт. ст. Принимал нерегулярно эналаприл. За последние 3 мес. трижды были подъемы АД до 210/110 мм рт. ст. На момент госпитализации терапию не получал. При предоперационном осмотре анестезиологом больной не связывал эпизоды повышения АД с манипуляциями в области шеи. Но в послеоперационном периоде при настойчивых расспросах он вспомнил, что такая взаимосвязь была, АД повышалось при активном механическом воздействии на опухоль, во время проведения пункционной биопсии. Наследственность: у матери гипертония. Заключение терапевта: гипертоническая болезнь 2-й стадии, III степени, риск высокий, ожирение 1-й степени, хронический гастрит. Другие особенности соматического статуса не выявлены. Неврологический статус без особенностей. В связи с отсутствием длительных эпизодов повышения АД и отсутствием связи повышения АД с манипуляциями на опухоли в предоперационном периоде гормонально активный характер хемодектомы не предполагался, специфическая предоперационная подготовка не проводилась. Характер интраоперационных гемодинамических реакций и тщательный послеоперационный опрос позволили сделать предположение о гормонально-активной хемодектоме.



**Рис. 1.** Объемное образование (отмечено стрелками) в области каротидного гломуса справа с компрессией сосудисто-нервного пучка

**Fig. 1.** Mass lesion (marked by arrows) in the carotid glomus area on the right with compression of the neurovascular bundle

Операция «Удаление опухоли шеи» проведена 07.10.2019 г. В проекции сосудисто-нервного пучка обнаружена опухоль, растущая из области бифуркации ОСА. Опухоль умеренно кровотоочивая (каротидная хемодектома). Опухоль росла из области каротидного тельца, смещая внутреннюю сонную

артерию (ВСА) латерально, а наружную сонную артерию (НСА) – медиально. ВСА была распластана по латеральному краю опухоли и все стенки ВСА, кроме латеральной, были инфильтрированы опухолью. Опухоль плотной консистенции, распространялась от бифуркации ОСА дистально, размеры ее до 5 см в диаметре. Корешок подъязычного нерва был распластан на передневерхнем полюсе опухоли. По заднемедиальной стенке капсулы опухоли прилежал блуждающий нерв. Опухоль постепенно отделена от окружающих тканей острым и тупым путем. ВСА удалось отделить от опухоли до бифуркации ОСА. НСА и затем бифуркация ОСА также отделены от опухоли острым и тупым путем с помощью биполярной коагуляции. Далее опухоль отделена от блуждающего нерва, от подъязычного нерва и от корешка языкоглоточного нерва (по задней поверхности опухоли). После этого опухоль иссечена двумя крупными фрагментами с помощью окончательного пинцета и ножниц. Опухоль удалена полностью, артерии хорошо пульсировали в ране, подъязычный нерв, его нисходящая ветвь, а также блуждающий и языкоглоточный нервы были сохранены, свободно лежали на дне раны. В ходе операции использовался нейрофизиологический мониторинг спонтанной электромиограммы корешков 9 и 12 черепных нервов – сигнал в процессе удаления опухоли не изменился.

Интраоперационный мониторинг: ЭКГ в I, II, V отведениях; пульсоксиметрия, капнография, инвазивное АД (a. radialis sin.); дополнительный нейромониторинг: контроль метаболизма головного мозга с помощью двусторонней церебральной оксиметрии (ЦО, показатель  $rSO_2$ ) и оценка линейной скорости кровотока (ЛСК) по СМА на стороне операции с помощью транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТК УЗДГ).

Премедикация внутривенно: димедрол 1,0 мг и субарнойная доза ардуана 1 мг. Индукция анестезии: последовательное дробное введение пропофола с начальной дозы 100 мг, с последующим трехкратным добавлением по 30–40 мг, в общей окончательной дозе 200 мг (1,89 мг/кг), фентанил в дозе 0,2 мг (0,00189 мг/кг), что соответствует стандартным дозировкам препаратов для индукции анестезии; миорелаксация – листенон 200 мг (1,89 мг/кг). В период индукции масочная вентиляция 100%-ным  $O_2$ , интубация трахеи с первой попытки без особенностей. На момент интубации гемодинамических реакций не отмечено. Сразу же после интубации возникла брадикардия с резким урежением ритма до асистолии на 15 с, ритм сердца восстановился после введения 0,5 мг атропина. Через 2 мин развился эпизод фибрилляции и трепетания предсердий с высокой частотой, с меняющейся степенью внутрижелудочковой блокады и аберрацией проведения в виде одиночных желудочковых экстрасистол. Аритмия сопровождалась снижением АД до 85/50 мм рт. ст., дальнейшего снижения АД не отмечалось. Принято решение о проведении

электроимпульсной терапии, но анализ ситуации и подготовка аппаратуры заняли 3–4 мин, и за это время нарушение ритма купировалось самостоятельно. После чего гемодинамические показатели стабилизировались. Консилиум с хирургами принял решение продолжать операцию. Поддержание анестезии проводили инфузией пропофола со средней скоростью  $5,2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , дробным введением фентанила в общей дозировке  $3,72 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$  от момента разреза кожи до конца операции, что соответствует стандартным дозам для поддержания анестезии. Миорелаксация достигалась дробным введением ардуана по необходимости. До момента непосредственного выделения опухоли течение анестезии адекватное, гемодинамически стабильное. Мониторинг BIS не проводили в связи с техническими трудностями корректного размещения BIS-электрода совместно с датчиками ТК УЗДГ и ЦО. На первом этапе выделения опухоли отмечен эпизод снижения АД до 85/55 мм рт. ст., потребовавший кратковременного введения норадреналина в дозе  $0,25 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , на фоне компрессии ВСА в результате вывихивания опухоли и хирургических манипуляций с ней. На этапе дальнейшего выделения опухоли отмечены три эпизода подъема АД более 200 мм рт. ст. (280/100, 210/95, 230/85 мм рт. ст.) (рис. 2, 3), купированные введением 35 мг урапидила суммарно (15, 10, 10 мг соответственно на каждый эпизод) и инфузией дексмедетомидина  $0,8 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ .

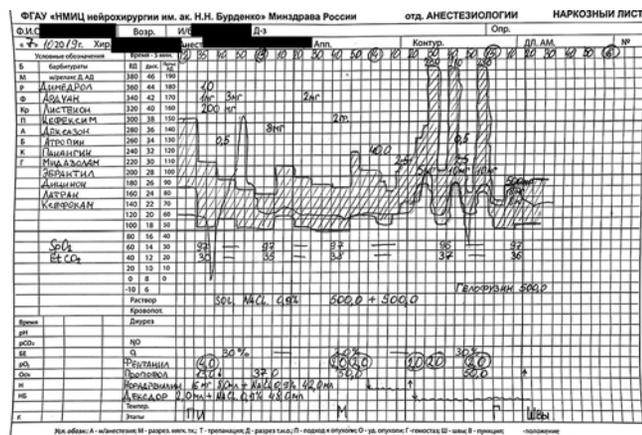


Рис. 2. Наркозная карта операции удаления гормонально активной хемодектомы

Fig. 2. The anesthetic map of surgery for resection of hormone-active chemodectoma

По данным ТК УЗДГ: ЛСК по правой СМА держалась на уровне 60–65 см/с, при выделении опухоли и хирургических манипуляциях отмечено снижение ЛСК по СМА минимально до 25–30 см/с; по данным ЦО показатель  $rSO_2$  на этапе выделения и основных манипуляций с опухолью резко снизился на 43% (рис. 4).

Окончание операции протекало без особенностей: больной проснулся через 15 мин после окончания

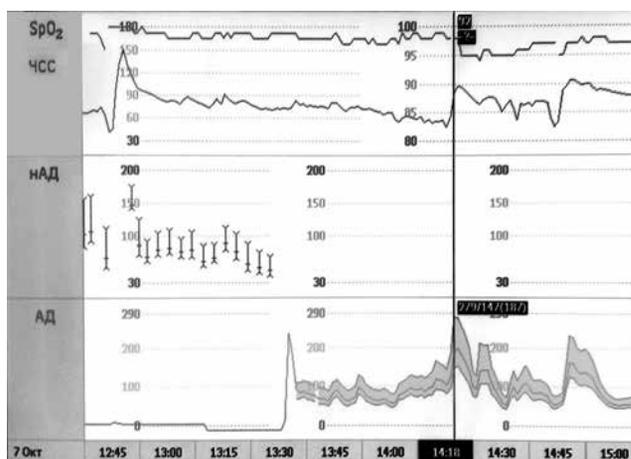


Рис. 3. Тренд монитора операции удаления гормонально активной хемодектомы

Fig. 3. The monitor trend of hormone-active chemodectoma resection surgery



Рис. 4. Церебральная оксиметрия. Интраоперационный тренд.

Белыми стрелками отмечены начало и окончание манипуляций на опухоли

Fig. 4. Cerebral oxymetry. Intraoperative trend.

White arrows mark the start and finish of manipulations with the tumor

введения пропофола, экстубирован, кашлевой рефлекс сохранен, самочувствие хорошее, гемодинамические показатели стабильные.

При морфологическом исследовании материала получены убедительные данные, что образование является параганглиомой (хемодектомой), пролиферативный индекс Ki-67 умеренно повышен, что характерно для всех параганглиом, сведения о гормональной активности не предоставлены. Данные биопсии: в присланном материале выявляется опухолевая ткань с дольчатым строением. Иммуногистохимическое исследование: выявляется положительная экспрессия синаптофизина, NSE и отрицательная экспрессия Chromogranin A, ACTG, CK AE1/AE3, desmin, actin. Индекс мечения Ki-67 фокально до 6–7%.

В послеоперационном периоде пациент осмотрен лор-врачом на предмет бульбарных нарушений и в связи с жалобами на затруднение глотания. Зафиксировано появление умеренной недостаточности

функции 9, 10 черепно-мозговых нервов справа, что потребовало установки назогастрального зонда в течение 2 сут. На 3-и сут после операции пациент отметил молниеносное снижение зрения до слепоты на правый глаз. Жалоб на зрение левого глаза не предъявлял. На 5-е сут после операции на фоне проводимой терапии отмечено восстановление остроты зрения до 1,0. Офтальмологический осмотр: зрительные нарушения можно объяснить нарушением кровообращения, возможно на уровне центрального нейрона в правом полушарии, или в сосудах, кровоснабжающих правый зрительный нерв. По данным КТ-АГ – признаки диссекции правой ВСА.

Решение о проведении операции принято 14.10.2019 г. – реконструкция устья и устранение диссекции правой ВСА. Операция прошла без хирургических и анестезиологических особенностей, гемодинамика без резких колебаний, нарушений ритма сердца не отмечено. Послеоперационное течение без особенностей, пациент выписан на 7-й день после второй операции.

### Обсуждение

**История вопроса.** Изучение опухолей каротидного тельца имеет свою историю. Каротидное тельце впервые описано Von Haller в 1743 г. Первое удаление опухоли каротидного тельца произвел Rienger в 1880 г., пациент не выжил. Более позитивных результатов удалось добиться Maydl в 1886 г., пациент выжил, но после операции у него развились афазия и гемиплегия. В 1889 г. Albert успешно удалил такую опухоль без осложнений. Гистологическое описание хемодектомы впервые представил Marchand в 1891 г. [19]. С этого времени ведутся споры о злокачественности этого процесса. В настоящее время большинство хемодектом признаны доброкачественными, частота малигнизации – менее 10% [26].

Опухоли каротидного тельца в основном имеют одностороннюю локализацию, случаи двустороннего развития опухоли редки и обусловлены наследственной патологией. Хемодектомы, как правило, развиваются бессимптомно, обнаруживаются при пальпации шеи или как случайная находка при КТ, МРТ или ультразвуковых исследованиях [28]. В отдельных случаях симптоматика может быть обусловлена вовлечением в процесс окружающих тканей: подъязычного, языкоглоточного, блуждающего нервов, симпатического ствола [26].

Гормонально-активные хемодектомы отличаются особенностями клинического течения и периоперационного ведения пациентов. Упоминания о гормонально-активных хемодектомах в литературе начинаются с 1962 г. [9, 12, 21]. Наиболее часто встречаются работы, посвященные катехоламин-секретирующим опухолям [12, 16]. В 1977 г. Whitman опубликовал статью, посвященную опухолям из клеток APUD-системы («Amine Precursor Uptake and Decarboxylation», диффузная нейроэндокринная система) [46]. Среди прочих в классификации этих опухолей присутствуют хемодектомы

области каротидного тельца. Автор отмечает, что эти новообразования могут продуцировать не только катехоламины (норадреналин, дофамин), но и кальцитонин, аденокортикотропный гормон (АКТГ). В более современной литературе АКТГ-продуцирующий вариант хемодектомы представляется крайне редким клиническим случаем [18]. Дофамин-продуцирующие опухоли – чуть более часто встречающийся вариант [25], 30]. Подавляющее большинство статей посвящено катехоламин-продуцирующим параганглиомам [5, 20, 44, 49, 50].

**Клиническое обследование и биохимические тесты.** Гормон-продуцирующие опухоли состоят всего 1–3% от общего числа параганглиома каротидного тельца [15]. Среди симптомов, наводящих на мысль о гормонально-активной опухоли каротидного тельца, выделяют: злокачественную гипертензию (систолическое артериальное давление до 200 мм рт. ст. и более) с характерным кризовым течением (по типу «адреналовых кризов»), эпизоды потери сознания, тахикардию, головную боль, ощущение сердцебиения. Также могут присутствовать церебральная ишемия, лихорадка, эпилептические проявления [49]. Среди более редких признаков манифестации опухоли в литературе описаны острая кардиомиопатия [20] и инфаркт миокарда [5].

Биохимические тесты помогают в определении гормон-продуцирующих опухолей. W. M. Duke et al. в своем обзоре клинического случая, посвященном пациенту с норадреналин-продуцирующей хемодектомой, отмечают повышение содержания в моче ванилилминдальной кислоты и катехоламинов более чем на порядок [16]. S. Hirano et al. предоставляют данные о более чем 35-кратном повышении уровня плазменного дофамина у пациента с дофамин-продуцирующей опухолью [25]. В клиническом случае, описанном J. Jeffery et al., уровень плазменного дофамина также был значительно повышен [30]. J. L. Snitzer et al. в работе 1995 г. отмечают у пациента с гормонально-активной хемодектомой повышение уровня плазменного норэпинефрина и метанефринов в моче, при том что уровень ванилилминдальной кислоты в моче и эпинефрина в плазме был нормальным [44]. G. Zeng et al. в работе 2012 г. пишут о значительно повышенном уровне норэпинефрина в крови у пациентов с гормонально-активной хемодектомой, при этом у пациентов с гормонально-неактивной опухолью этот показатель был нормальным. Максимальный уровень норэпинефрина в крови был зарегистрирован непосредственно после отделения опухоли от артерии ( $3\,759,2 \pm 1\,094,0$  нг/л при норме 174–357 нг/л) [50]. Клинические рекомендации по ведению пациентов с феохромоцитомами и параганглиомами 2014 г. предлагают, помимо стандартных предоперационных биохимических тестов, проводить определение свободных метанефринов в плазме и фракционированных метанефринов в моче для подтверждения функциональной активности опухоли [33].

**Анестезиологическое обеспечение операции.**

Анестезиологическое обеспечение операций по удалению гормон-продуцирующих хемодектом имеет некоторые особенности. Работа A. D. Clarke et al. 1976 г. представляет одно из первых подробных описаний проблем, с которыми может столкнуться анестезиолог [12]. Операция по удалению опухоли была проведена 47-летнему мужчине. Перед операцией предполагалось, что новообразование представляет собой смешанную опухоль слюнных желез. В качестве премедикации использовали папаверетум (смесь гидрохлоридов алкалоидов опиумного мака) и гиосцин (М-холинолитик). Систолическое артериальное давление (САД – авторами указан только этот параметр) при поступлении в операционную 160 мм рт. ст. Для индукции использовали тиопентал (400 мг). В качестве миорелаксанта использовали алкуроний, для поддержания анестезии – смесь закиси азота, кислорода и 0,5% галотана. САД после индукции – 160 мм рт.ст. На этапе выделения опухоли лицо пациента внезапно стало отечным и цианотичным, САД поднялось до 220 мм рт. ст. После введения 5 мг фентоламина (неселективный  $\alpha$ -адреноблокатор) САД снизилось до 60 мм рт. ст., а в течение следующих 5 мин вновь поднялось до 150 мм рт. ст. и сохранялось таким до экстубации. Опухоль была удалена не полностью. В момент экстубации САД поднялось до 230 мм рт. ст., инфузией 5 мг фентоламина, растворенного в 500 мл раствора декстрозы и 0,9%-ного раствора хлорида натрия, удалось вернуть САД на дооперационный уровень. После операции у пациента отмечались хрипота и паралич голосовой связки на стороне операции. Гистологически определена параганглиома каротидного тельца. Перед повторной операцией через 3 мес. у пациента оценили уровень норметадреналина и метилминдальной кислоты, показатели оказались повышенными. Принято решение вести интраоперационно пациента как больного с феохромоцитомой. Пациент перед операцией получил пропранолол перорально, а также феноксипропиламин перорально с последующим переходом на внутривенное введение. Больной прооперирован в условиях нейролептанальгезии (дроперидол, фентанил, алкуроний). Подъемов САД во время операции на этот раз не наблюдалось. Пациент прооперирован третий раз, была использована нейролептанальгезия, также пациента охладили до 31°C. На этапе выделения опухоли вновь отметилось повышение АД до 200/140 мм рт. ст. Гипертензия сохранялась несмотря на введение 10 мг фентоламина внутривенно, а частота сердечных сокращений (ЧСС) пациента возросла до 120 уд/мин. Была начата инфузия натрия нитропрусида, благодаря которой гемодинамику пациента удалось стабилизировать.

Интраоперационная гипертензия – наиболее часто встречающаяся проблема анестезиологического обеспечения операций удаления гормонально-активных каротидных параганглиом. Как правило, гипертензия возникает во время манипу-

ляций на ткани опухоли, но также может развиваться во время интубации, экстубации и других болезненных моментах периоперационного периода. G. Zeng et al. [49] отмечают, что у всех проанализированных ими пациентов с гормонально-активными катехоламин-секретирующими каротидными параганглиомами, несмотря на использование предоперационно  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов, отмечена интраоперационная гипертензия. S. Hirano et al. пишут о развитии интраоперационной гипертензии (максимально до 210/120 мм рт. ст. после интубации) при удалении дофамин-продуцирующей опухоли [25].

Тактика борьбы с интраоперационной гипертензией у больных с гормонально-активными опухолями каротидного тельца сходна с таковой у больных феохромоцитомой. Терапевтические мероприятия начинаются еще на этапе предоперационной подготовки. За 7–14 дней до операции пациентам с гипертензией, обусловленной гормонально-активными опухолями, нормализуют АД и ЧСС. Рекомендации по лечению больных с феохромоцитомами и параганглиомами указывают неселективные блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов как препараты первого выбора (феноксипропиламин) [33]. L. Correa et al. в работе 2009 г. выделяют среди препаратов первого выбора, помимо неселективных, селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (празозин и доксазозин), а в качестве критериев эффективности лечения рекомендуют критерии Ройзена (АД ниже 165/90 мм рт. ст. в течение 48 ч до операции; отсутствие ортостатической гипотензии менее 80/45 мм рт. ст., отсутствие изменений сегмента ST и зубца T на ЭКГ; допускается присутствие не более 1 желудочковой экстрасистолы в 5 мин) [34]. А. Ю. Лубнин и др. в работе 1996 г. приводят свой успешный опыт применения урапидила (короткодействующий  $\alpha_1$ -адреноблокатор с дополнительной антисеротонинергической активностью) для предоперационного контроля АД у больного с функционально активной опухолью югулярного гломуса (опухоль продуцировала адреналин, норадреналин и дофамин) [3]. Нет данных рандомизированных контролируемых клинических исследований о сравнении неселективных и селективных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов [33]. Упоминание о блокаторах кальциевых каналов как о еще одной группе препаратов для предоперационной коррекции гипертензии встречается в рекомендациях по ведению пациентов с феохромоцитомой и параганглиомами, но их применение не рекомендуется в качестве монотерапии (за исключением тяжелых резистентных случаев гипертензии и выраженной ортостатической реакции на  $\alpha$ -адреноблокаторы).  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол) рекомендуется применять для устранения тахикардии (может быть обусловлена лечением  $\alpha$ -адреноблокаторами или непосредственно опухолью), однако назначать эти препараты следует только после  $\alpha$ -адреноблокаторов [33, 34]. Нет данных о преимуществе селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов перед

неселективными. Следует избегать лабеталола как препарата первой линии: он обладает более выраженной  $\beta$ -, чем  $\alpha$ -антагонистической активностью, и может вызвать парадоксальную гипертензию или гипертонический криз [33]. Для интраоперационной коррекции гипертензии рекомендуется использовать короткодействующие гипотензивные агенты: нитроглицерин, нитропруссид натрия, фентоламин; введение указанных препаратов следует прекратить за несколько минут до окончательного удаления опухоли [34, 49]. Блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин) могут также быть использованы для контроля интраоперационной гипертензии [33]. Следует отметить, что S. Hirano et al. при удалении дофамин-продуцирующей хемодектомы стабилизировать гемодинамику удалось с помощью постоянной инфузии никардипина гидрохлорида (блокатор кальциевых каналов) [25]. Интраоперационное применение инфузии урапидила также показало его высокую эффективность как мощного гипотензивного препарата. В описанном сотрудниками НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко клиническом случае подъем АД во время операции на фоне постоянной инфузии урапидила наблюдался лишь однократно во время тракции опухоли (максимально до 180/100 мм рт. ст.) и был успешно скорректирован увеличением скорости инфузии гипотензивного препарата [3]. Кроме того, среди вспомогательных средств можно отметить  $\alpha$ -метил-пара-тирозин (метирозин), который ингибирует синтез катехоламинов и может применяться в комбинации с  $\alpha$ -адреноблокаторами в течение короткого периода перед операцией для уменьшения объема кровопотери [33]. Касательно применения нитропруссида натрия необходимо дать комментарий. Несмотря на способность препарата провоцировать выброс катехоламинов, развитие феномена тахифилаксии, а также возможность развития цианидной интоксикации и других побочных эффектов [3], нитропруссид натрия применяют в современной практике при удалении феохромоцитом и параганглиом [14, 41].

Вопрос профилактики операционной кровопотери также представляется важным ввиду того, что опухоли каротидного тельца, как правило, обильно васкуляризованы. Данные литературы об объемах кровопотери несколько разнятся. D. J. Wright et al. сообщают в описании клинического случая о 450 мл кровопотери, при этом в сопутствующем обзоре литературы описывается средняя кровопотеря, равная 2 000 мл [48]. A. Malliwal et al. в описании клинического случая сообщают о 600 мл кровопотери, потребовавшей переливания 2 единиц цельной крови [35]. G. Zeng et al. отмечают, что гормонально-активные опухоли предрасполагают к более массивной кровопотере, чем гормонально-неактивные ( $1\,260 \pm 1\,256$  мл в первой группе и  $773 \pm 727$  мл во второй группе соответственно) [50]. S.R. Jagtap et al. описали клинический случай удаления опухоли каротидного тельца (данных в пользу гормональной активности опухоли перед операцией не обнаруже-

но), в котором для уменьшения объема кровопотери использовали инфузию нитроглицерина и клонидина (САД на этом фоне – 80–90 мм рт. ст.). Массивная кровопотеря развилась в результате повреждения НСА и составила 1 500 мл. Ввиду развития гипотензии (цифры АД не указываются) инфузия гипотензивных препаратов была прекращена, начата инфузионная терапия. Авторы обращают внимание на то, что значительная кровопотеря чаще ассоциирована с опухольями, прорастающими в сосудистую стенку [29]. Использование клонидина (препарата длительного действия) во время операций по удалению гормонально-активных параганглиом не оправдано. Уровень АД может резко упасть после выключения опухоли из кровотока, в этих условиях сохраняющийся эффект клонидина будет усугублять гипотензию. Следует отдать предпочтение короткодействующим гипотензивным агентам [49].

Предварительная эмболизация афферентов и стромы опухоли является эффективным методом снижения операционной кровопотери. Особенности эмболизации параганглиом основания черепа подробно описал И. В. Коваль в своей кандидатской диссертации. Автор, анализируя опыт ведения 42 пациентов с параганглиомами основания черепа в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, отмечает, что эндоваскулярная эмболизация приводит к ишемии и уменьшению объема опухоли, регрессу неврологических расстройств и снижению до минимальной кровопотери при последующем хирургическом удалении. Эндоваскулярная окклюзия сосудов опухоли показана во всех случаях при наличии сосудистой сети опухоли [1]. В клиническом наблюдении А. Ю. Лубнина и др. отмечается, что применение предоперационной эмболизации сосудов югулярной параганглиомы (наряду с другими методами) позволило ограничить объем кровопотери до 2–3 л [3]. В работе Д. Ю. Усачева и др. [4] приводится клиническое наблюдение эмболизации каротидной параганглиомы с последующим хирургическим удалением. В этом случае операционная кровопотеря не превышала 100 мл. В более современных публикациях также отмечается эффективность предварительной эмболизации питающих параганглиомы сосудов для уменьшения кровопотери [27]. Однако некоторые авторы ставят преимущества этой процедуры под сомнение. Так, A. N. Cobb et al. в ретроспективном анализе 547 случаев удаления каротидных хемодектом не выявили статистически значимых различий по объему операционной кровопотери в группах с и без предварительной эмболизации [13]. Авторы отмечают, что процедура эмболизации сопряжена с риском развития церебральных ишемических осложнений и дополнительными экономическими затратами. Следует отметить, что в работе нет данных о размерах прооперированных опухолей. P. Texakalidy et al., обратив внимание на противоречивость взглядов на проблему предварительной эмболизации, опубли-

ковали в 2019 г. данные систематического обзора и метаанализа [45]. Проанализировав 25 исследований, включивших 1 326 пациентов, авторы пришли к выводу, что предварительная эмболизация афферентов опухоли снижает объем операционной кровопотери и длительность хирургического вмешательства. При этом статистически значимых различий по частоте развития инсультов, транзиторных ишемических атак и длительности госпитализации не выявлено. Авторы обсервационного исследования по данному вопросу, опубликованного в 2020 г., также поддерживают проведение предварительной эмболизации для уменьшения объема операционной кровопотери [11].

Еще одним распространенным осложнением является гипотензия. Развивается она, как правило, после окончательного удаления опухоли и сохраняется в послеоперационном периоде. G. Zeng et al. в своей серии из 46 наблюдений (41 пациент с гормонально-неактивными опухолями каротидного тельца, 5 пациентов – с гормонально-активными) отмечают, что это осложнение развивалось в 60% случаев у пациентов с гормонально-активными хемодектомами. Среди способствующих факторов: снижение эффективного объема циркулирующей крови (ОЦК) в условиях длительной катехоламинной стимуляции; прекращение поступления в кровь катехоламинов после отделения гормонально-активной опухоли; значительная кровопотеря; брадикардия [35, 49, 50]. Увеличению эффективного ОЦК способствует диета с повышенным содержанием хлорида натрия на этапе предоперационной подготовки [33, 34]. Рекомендуемые мероприятия по коррекции гипотензии включают: инфузионно-трансфузионную терапию, назначение вазопрессоров, инотропных средств [34, 49, 50]. G. Zeng et al. выделяют среди прочего применение допамина и препаратов-гормонов коры надпочечников [49].

Брадикардия – распространенное интраоперационное событие, может развиваться как при удалении гормонально-активных [35, 44, 49, 50], так гормонально-неактивных опухолей [34, 38, 48]. Брадикардия, как правило, носит рефлекторный характер и связана со стимуляцией области каротидного синуса. Для устранения брадикардии и сопутствующей гипотензии эффективно применение атропина.

L. Correa et al. отмечают, что у пациентов с гормонально-активными хемодектомами следует с осторожностью использовать препараты, способствующие высвобождению катехоламинов или гистамина, а также лекарства с собственной симпатомиметической активностью. К таковым авторы относят: эфедрин, морфин, мефедрин, сукцинилхолин, атракурий, панкуроний, галотан, десфлюран, кетамин, атропин [34].

Среди препаратов, которые могут способствовать обеспечению гемодинамической стабильности во время удаления гормонально-активных опухолей, следует также упомянуть дексмететомидин. Данный препарат представляет собой относительно

короткодействующий высокоселективный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов, обладает анксиолитическим, седативным и симпатолитическим действием [2]. Активация пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов ингибирует высвобождение норадреналина в постганглионарных симпатических нейронах и обеспечивает симпатолитическое действие. В данном контексте дексмететомидин может быть использован для контроля гемодинамики при удалении норадреналин-продуцирующих опухолей [6, 10]. Данные о применении дексмететомидина во время операций на гормонально-активных хемодектомах крайне ограничены. A. Malliwal et al. в описанном ими клиническом случае использовали инфузию дексмететомидина в сочетании с севофлураном, однако тесты на определение секреторной активности опухоли не проводили. Авторы не отметили случаев интраоперационной гипертензии [35].

Анестезиологическое обеспечение удаления катехоламин-продуцирующих хемодектом и феохромоцитомы имеет некоторые общности. В связи с этим можно рассмотреть данные литературы о применении дексмететомидина при удалении феохромоцитом. К сожалению, они тоже ограничены отдельными описаниями клинических случаев. Дексмететомидин использовали интраоперационно в дополнение к общим анестетикам, анальгетикам и релаксантам [42], в некоторых случаях применяли дополнительно инфузию сульфата магния [10], нитроглицерина [31]. Авторы упомянутых работ приходят к выводам, что дексмететомидин обеспечивает контроль ЧСС и гемодинамическую стабильность в течение периоперационного периода, за исключением моментов манипуляций непосредственного на опухоли. L. A. Guardo et al. пишут об успешном использовании дексмететомидина для гемодинамически стабильного проведения интубации на фоне сохранного спонтанного дыхания у пациента с феохромоцитомой [23]. S. Singh et al. отметили, что инфузия дексмететомидина способствует почти 50%-ному снижению уровня плазменного норадреналина у пациента с феохромоцитомой (концентрация норадреналина в плазме крови составляла 25 183 пг/мл до инфузии дексмететомидина), что может играть ключевую роль в предотвращении интраоперационных гипертензивных реакций [43].

В работе O. Elshafie et al. 2014 г. [17] представлен случай успешного контроля гемодинамики у пациента с катехоламин-секретирующей опухолью каротидного тельца с использованием высоких доз длительно действующего октреатида (синтетический аналог соматостатина, подавляет секрецию гормона роста, серотонина, инсулина, глюкагона, тиреотропина, гастрина). Сорокавосемилетний пациент с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в анамнезе страдал от болей в правой половине лица, звона в ушах, потери слуха, повышенной потливости, ощущения сердцебиения; постоянно получал лизиноприл 20 мг в день, амлодипин 10 мг в день и 100 Ед инсулина в день, при этом привыч-

ное АД находилось на уровне 170/110 мм рт. ст. За несколько месяцев до операции было начато консервативное лечение. Пациент получал 100 мкг октреатида каждые 8 ч, на этом фоне плазменный уровень норэпинефрина снизился значительно (с 50 000 до 25 000 пмоль/л). Терапевтическая тактика была изменена: пациент получал 200 мг лабеталола дважды в день и 40 мг в месяц длительного действующего октреатида-LA, позже доза октреатида-LA была увеличена до 80 мг в месяц, а доза лабеталола снижена до 100 мг дважды в день. На фоне проводимой терапии АД стабилизировалось на уровне 130/70 мм рт. ст., а клинические симптомы полностью регрессировали. Во время операции по удалению опухоли колебания давления были минимальными.

Редким, но возможным интраоперационным осложнением удаления функционально-активных хемодектом является развитие жизнеугрожающих аритмий (желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков). G. Zenget et al. ассоциируют такие события с развитием гипоксии и гиперкапнии при наличии избыточной катехоламиновой стимуляции, в связи с чем подчеркивают важность оптимизации гемодинамики и адекватной вентиляции пациента [49].

Профилактика церебральной ишемии – важный аспект интраоперационного ведения пациентов с каротидными хемодектомами. В контексте гемодинамических колебаний, характерных для операций по поводу удаления гормонально-активных опухолей, этот вопрос приобретает особую значимость. Пациентам после радикального удаления каротидных хемодектом может потребоваться выполнение реконструктивных операций на сонных артериях. По данным современной литературы, частота развития ишемических осложнений в результате удаления опухолей каротидного тельца составляет 2,5%, а летальность от этого осложнения – 0,5% [7]. J. W. Hallet et al., проанализировав пятидесятилетний опыт удаления опухолей каротидного тельца в своей клинике, показали, что внедрение интраоперационного мониторинга ЭЭГ и развитие хирургической техники (использование венозных протезов для реконструкции сонных артерий, а также шунтов для временного поддержания кровотока) привели к почти 10-кратному снижению частоты периоперационных инсультов [24]. Успешное применение интраоперационного ЭЭГ-мониторинга для диагностики церебральной ишемии описывается и в ряде других работ [32, 40]. В отечественной литературе имеются данные об успешном применении мониторинга ЛСК в сосудах мозга с помощью ТК УЗДГ при операциях удаления каротидных хемодектом [4]. W. D. Zhang et al. сообщают, что у 5 из 11 проанализированных ими пациентов на основании данных ТК УЗДГ, выполненной до и во время операции, принято решение о постановке временного внутрипросветного шунта в сонную артерию после ее временного пережатия [51]. В ли-

тературе описаны случаи использования ЦО для мониторинга кислородного статуса в мозговой ткани [22]. Для мониторинга адекватности перфузии мозга некоторые исследователи использовали метод соматосенсорных вызванных потенциалов [36]. По мнению S. R. Jagtap et al., поддержание адекватного церебрального кровотока представляется важным во время операции по удалению опухолей каротидного тельца. Для мониторинга адекватности перфузии мозга авторы предлагают использовать ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы, ТК УЗДГ. В случае, если обеспечить адекватный мозговой кровоток не представляется возможным, следует рассмотреть индуцированную гипотермию (34–35°C) и введение тиопентала для снижения метаболических потребностей мозговой ткани [29]. В литературе отсутствуют данные о преимуществе какого-либо метода мониторинга перфузии мозга при удалении гормонально-активных опухолей каротидного тельца.

В работе A. Baysal et al. [8] представлены 2 клинических наблюдения пациентов, которым проводили удаление опухоли каротидного тельца. Помимо инвазивного мониторинга АД, ЭКГ, пульсоксиметрии, мониторинга температуры тела и центрального венозного давления, использован BIS-мониторинг для обнаружения церебральной ишемии. Авторы отмечают, что биспектральный индекс, являющийся дериватом ЭЭГ, разработан для мониторинга глубины анестезии и не предназначен для диагностики церебральной ишемии. Вместе с тем у обоих пациентов падение АД на фоне пережатия сонной артерии (в первом случае) и установки внутрипросветного шунта (во втором случае) сопровождалось падением индекса BIS (с 40–60 до 15–20). Восстановление артериального кровотока и повышение АД привели к повышению индекса BIS до исходных значений.

## Заключение

Гормон-продуцирующие хемодектомы представляют собой крайне редкий вид опухолей. При планировании оперативного вмешательства тщательный сбор анамнеза и предоперационная подготовка помогают избежать осложнений. Следует обратить внимание на клинические симптомы заболевания в виде гипертензии, тахикардии, лихорадки, головной боли, ощущения сердцебиения и пр., которые могут натолкнуть на мысль о гормонально-активной опухоли. Биохимические тесты (определение уровня катехоламинов и продуктов их распада в плазме и моче) помогают в подтверждении диагноза, однако в связи со сложностью выполнения и достаточно редким запросом на данное исследование оно не является рутинным. Периоперационный мониторинг гемодинамики имеет критическое значение у больных с гормонально-активными хемодектомами. Интраоперационная гипертензия является частым осложнением, она должна быть профилактирована (предоперационное назначение аденоблокаторов)

и купирована короткодействующими гипотензивными препаратами. Гипотензия после удаления опухоли – еще одно распространенное осложнение, которое также нуждается в профилактике и немедленной коррекции. Помимо названного, анестези-

олог должен быть готов к развитию брадикардии, кровопотери, аритмий. Использование перечисленных рекомендаций способствует адекватному лечению пациентов, в литературе последних лет случаи летальных исходов не описаны.

**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. Коваль И. В. Параганглиомы основания черепа: Клиника, диагностика и тактика лечения: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1989.
2. Куликов А. С., Лубнин А. Ю. Дексмететомидин: новые возможности в анестезиологии // Анестезиология и реаниматология. - 2013. - Т. 58, № 1. - С. 37-41.
3. Лубнин А. Ю., Цейтлин А. М., Коваль И. В. и др. Анестезиологическое обеспечение при удалении опухоли югулярного гломуса. Первый опыт применения урапидила // Анестезиология и реаниматология. - 1996. - Т. 41, № 2. - С. 50-53.
4. Усачев Д. Ю., Арустамян С. Р., Лубнин А. Ю. и др. Комбинированное хирургическое лечение каротидной параганглиомы // Журнал Вопросы нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко. - 2004. - Т. 68, № 3. - С. 27-30.
5. Ahmad T., Patil S., Pasaraad A. K. et al. Paraganglioma masquerading as acute myocardial infarction and cardiogenic shock // *Indian Heart J.* - 2016. - Vol. 68, Suppl. 2. - P. 258-263.
6. Ali E. M., Selim O. A., Ozgul U. et al. Dexmedetomidine, Remifentanyl, and Sevoflurane in the perioperative management of a patient during a laparoscopic pheochromocytoma resection // *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia.* - 2015. - Vol. 29, № 6. - P. 79-80.
7. Amato B., Serra R., Fappiano F. et al. Surgical complications of carotid body tumors surgery: a review // *Int. Angiol.* - 2015. - Vol. 34, № 6, Suppl. 1. - P. 15-22.
8. Baysal A., Sasmazel A., Bugra O. et al. Necessity of adequate monitoring during carotid body tumors // *Anatol. J. Cardiol.* - 2010. - Vol. 10, № 4. - P. 380-381.
9. Berdal P., Braaten M., Cappelen C. Jr. et al. Noradrenaline-adrenaline producing nonchromaffin paraganglioma // *Acta. Med. Scand.* - 1962. - Vol. 172, № 2. - P. 249-257.
10. Bryskin R., Weldon B. C. Dexmedetomidine and magnesium sulfate in the perioperative management of a child undergoing laparoscopic resection of bilateral pheochromocytomas // *J. Clin. Anesthesia.* - 2010. - Vol. 22, № 2. - P. 126-129.
11. Chen Y., Li Y., Liu J. et al. The clinical characteristics and outcomes of carotid body tumors in Chinese patients: A STROBE-compliant observational study // *Medicine (Baltimore).* - 2020. - Vol. 99, № 3. - P. e18824.
12. Clarke A. D., Matheson H., Boddie H. G. Removal of catecholamine-secreting chemodectoma. The use of neuroleptanaesthesia, adrenergic blockade and sodium nitroprusside // *Anaesthesia.* - 1976. - Vol. 31, № 9. - P. 1225-1230.
13. Cobb A. N., Barkat A., Daungjaiboon W. et al. Carotid body tumor resection: just as safe without preoperative embolization // *Ann. Vasc. Surg.* - 2018. - Vol. 46. - P. 54-59.
14. Connor D., Boumphrey S. Perioperative care of phaeochromocytoma // *BJA Education.* - 2016. - Vol. 16, № 5. - P. 153-158.
15. Dixon J. L., Atkins M. D., Bohannon W. T. et al. Surgical management of carotid body tumors: a 15-year single institution experience employing an interdisciplinary approach // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* - 2016. - Vol. 29, № 1. - P. 16-20.
16. Duke W. M., Phillips M. W., Donald J. M. Jr. et al. A Norepinephrine-secreting glomic tissue tumor (chemodectoma) // *JAMA.* - 1965. - Vol. 193, № 1. - P. 20-22.
17. Elshafie O., Al Badaai Y., Alwahaibi K. et al. Catecholamine-secreting carotid body paraganglioma: successful preoperative control of hypertension and clinical symptoms using high-dose long-acting octreotide // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports.* - 2014. - № 1. - P. 140051.
18. Farage M., Costa M. A., Godoy-Matos A. F. A rare case of Cushing syndrome by cyclic ectopic-ACTH // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* - 2012. - Vol. 56, № 5. - P. 324-330.
1. Koval I.V. *Paragangliomy osnovaniya cherepa. Klinika, diagnostika i taktika lecheniya. Diss. kand. med. nauk.* [Paragangliomas of the skull base: symptoms, diagnosis and treatment tactics. Cand. Diss.]. Moscow, 1989.
2. Kulikov A.S., Lubnin A.Yu. Dexmedetomidine: new opportunities in the anesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2013, vol. 58, no. 1, pp. 37-41. (In Russ.)
3. Lubnin A.Yu., Tseytlin A.M., Koval I.V. et al. Anesthetic management during removal of a tumor of the jugular glomus. The first experience of Urapidilum use. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 1996, vol. 41, no. 2, pp. 50-53. (In Russ.)
4. Usachev D.Yu., Arustamyan S.R., Lubnin A.Yu. et al. Combined surgical treatment of carotid paraganglioma. *Journal Voprosy Neyrokhirurgii Im. N. N. Burdenko*, 2004, vol. 68, no. 3, pp. 27-30. (In Russ.)
5. Ahmad T., Patil S., Pasaraad A.K. et al. Paraganglioma masquerading as acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Indian Heart J.*, 2016, vol. 68, suppl. 2, pp. 258-263.
6. Ali E.M., Selim O.A., Ozgul U. et al. Dexmedetomidine, Remifentanyl, and Sevoflurane in the perioperative management of a patient during a laparoscopic pheochromocytoma resection. *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia*, 2015, vol. 29, no. 6, pp. 79-80.
7. Amato B., Serra R., Fappiano F. et al. Surgical complications of carotid body tumors surgery: a review. *Int. Angiol.*, 2015, vol. 34, no. 6, suppl. 1, pp. 15-22.
8. Baysal A., Sasmazel A., Bugra O. et al. Necessity of adequate monitoring during carotid body tumors. *Anatol. J. Cardiol.*, 2010, vol. 10, no. 4, pp. 380-381.
9. Berdal P., Braaten M., Cappelen C. Jr. et al. Noradrenaline-adrenaline producing nonchromaffin paraganglioma. *Acta. Med. Scand.*, 1962, vol. 172, no. 2, pp. 249-257.
10. Bryskin R., Weldon B.C. Dexmedetomidine and magnesium sulfate in the perioperative management of a child undergoing laparoscopic resection of bilateral pheochromocytomas. *J. Clin. Anesthesia*, 2010, vol. 22, no. 2, pp. 126-129.
11. Chen Y., Li Y., Liu J. et al. The clinical characteristics and outcomes of carotid body tumors in Chinese patients: A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. e18824.
12. Clarke A.D., Matheson H., Boddie H.G. Removal of catecholamine-secreting chemodectoma. The use of neuroleptanaesthesia, adrenergic blockade and sodium nitroprusside. *Anaesthesia*, 1976, vol. 31, no. 9, pp. 1225-1230.
13. Cobb A.N., Barkat A., Daungjaiboon W. et al. Carotid body tumor resection: just as safe without preoperative embolization. *Ann. Vasc. Surg.*, 2018, vol. 46, pp. 54-59.
14. Connor D., Boumphrey S. Perioperative care of phaeochromocytoma. *BJA Education*, 2016, vol. 16, no. 5, pp. 153-158.
15. Dixon J.L., Atkins M.D., Bohannon W.T. et al. Surgical management of carotid body tumors: a 15-year single institution experience employing an interdisciplinary approach. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*, 2016, vol. 29, no. 1, pp. 16-20.
16. Duke W.M., Phillips M.W., Donald J.M.Jr. et al. A Norepinephrine-secreting glomic tissue tumor (chemodectoma). *JAMA*, 1965, vol. 193, no. 1, pp. 20-22.
17. Elshafie O., Al Badaai Y., Alwahaibi K. et al. Catecholamine-secreting carotid body paraganglioma: successful preoperative control of hypertension and clinical symptoms using high-dose long-acting octreotide. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2014, no. 1, pp. 140051.
18. Farage M., Costa M.A., Godoy-Matos A.F. A rare case of Cushing syndrome by cyclic ectopic-ACTH. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2012, vol. 56, no. 5, pp. 324-330.

19. Farr H. W. Carotid body tumors: a 40-year study // *CA Cancer J. Clin.* - 1980. - Vol. 30, № 5. - P. 260-265.
20. Giavarini A., Chedid A., Bobrie G. et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma // *Heart.* - 2013. - Vol. 99, № 19. - P. 1438-1444.
21. Glenner G. G., Crout J. R., Roberts W. C. A functional carotid-body-like tumor. Secreting levarterenol // *Arch. Pathol.* - 1962. - Vol. 73. - P. 230-240.
22. Granell M., Tommasi M., Ubeda J. et al. Anesthesia for carotid paraganglioma exeresis. Report of 3 cases // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* - 2001. - Vol. 48, № 8. - P. 387-392.
23. Guardo L. A., Gala C. C., Calvo A. R. et al. Known difficult airway in a patient with pheochromocytoma: a case report // *J. Clin. Anesthesia.* - 2016. - Vol. 35. - P. 411-414.
24. Hallett J. W., Nora J. D., Hollier L. H. et al. Trends in neurovascular complications of surgical management for carotid body and cervical paraganglionmas: A fifty-year experience with 153 tumors // *J. Vasc. Surgery.* - 1988. - Vol. 7, № 2. - P. 284-291.
25. Hirano S., Shoji K., Kojima H. et al. Dopamine-secreting carotid body tumor // *Am. J. Otolaryngol.* - 1998. - Vol. 19, № 6. - P. 412-416.
26. Hoang V. T., Trinh C. T., Lai T. A. K. et al. Carotid body tumor: a case report and literature review // *J. Radiol. Case Reports.* - 2019. - Vol. 13, № 8. - P. 19-30.
27. Hu K., Persky M. S. Treatment of head and neck paragangliomas // *Cancer Control.* - 2016. - Vol. 23, № 3. - P. 228-241.
28. Hua Q., Xu Z., Jiang Y. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A retrospective analysis of 58 patients // *Oncology Letters.* - 2017. - Vol. 14, № 3. - P. 3628-3632.
29. Jagtap S. R., Bakhshi R. G., Khatavkar S. S. et al. Carotid body tumour excision: Anaesthetic challenges and review of literature // *Indian J. Anaesth.* - 2013. - Vol. 57, № 1. - P. 76-78.
30. Jeffery J., Devendra D., Farrugia J. et al. Increased urinary dopamine excretion in association with bilateral carotid body tumours - clinical, biochemical and genetic findings // *Ann. Clin. Biochem.* - 2006. - Vol. 43, № 2. - P. 156-160.
31. Joseph T., Shetty N., Chaudhuri S. et al. Child with bilateral pheochromocytoma and a surgically solitary kidney: Anesthetic challenges // *Saudi J. Anaesthesia.* - 2013. - Vol. 7, № 2. - P. 197-199.
32. LaMuraglia G. M., Fabian R. L., Brewster D. C. et al. The current surgical management of carotid body paragangliomas // *J. Vasc. Surgery.* - 1992. - Vol. 15, № 6. - P. 1038-1045.
33. Lenders J. W. M., Duh Q. Y., Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinology & Metabolism.* - 2014. - Vol. 99, № 6. - P. 1915-1942.
34. Lopez C. T., Hernandez M. V., Briz S. E. et al. Anesthesia in head and neck paragangliomas // *Acta. Otorrinolaringol. Esp.* - 2009. - Vol. 60, Suppl. 1. - P. 76-79.
35. Malliwal A., Mohite S., Doshi N. et al. Anaesthetic challenges in carotid body tumour resection: a case report and review of literature // *Intern. J. Res. Med. Sci.* - 2015. - Vol. 3, № 12. - P. 3897-3900.
36. Matticari S., Credi G., Pratesi C. et al. Diagnosis and surgical treatment of the carotid body tumors // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* - 1995. - Vol. 36, № 3. - P. 233-239.
37. Naik S. M., Shenoy A. M., Nanjundappa H. R. et al. Paragangliomas of the carotid body: current management protocols and review of literature // *Indian J. Surg. Oncol.* - 2013. - Vol. 4, № 3. - P. 305-312.
38. Ng D. W., Yam C. I., Wong L. T. et al. An anaesthesia perspective on carotid body tumour (CBT) excision: A twenty-year case series at the Singapore General Hospital // *J. Perioper. Pract.* - 2017. - Vol. 27, № 10. - P. 228-233.
39. Offergeld C., Brase C., Yaremchuk S. et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification // *Clinics (Sao Paulo).* - 2012. - Vol. 67, Suppl. 1. - P. 19-28.
40. Puggioni A., Delis K. T., Fields C. E. et al. Large symptomatic carotid body tumor resection aided by preoperative embolization and mandibular subluxation // *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* - 2005. - Vol. 17, № 1. - P. 21-28.
41. Ramachandran R., Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytomas // *Indian J. Urol.* - 2017. - Vol. 33, № 1. - P. 19-25.
42. Schumann R., Hudcova J. Dexmedetomidine infusion during surgery in patients with a pheochromocytoma // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* - 2010. - Vol. 54, № 3. - P. 393-394.
43. Singh S., Singh A. Dexmedetomidine induced catecholamine suppression in pheochromocytoma // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* - 2014. - Vol. 5, № 1. - P. 182-183.
19. Farr H.W. Carotid body tumors: a 40-year study. *CA Cancer J. Clin.*, 1980, vol. 30, no. 5, pp. 260-265.
20. Giavarini A., Chedid A., Bobrie G. et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart*, 2013, vol. 99, no. 19, pp. 1438-1444.
21. Glenner G.G., Crout J.R., Roberts W.C. A functional carotid-body-like tumor. Secreting levarterenol. *Arch. Pathol.*, 1962, vol. 73, pp. 230-240.
22. Granell M., Tommasi M., Ubeda J. et al. Anesthesia for carotid paraganglioma exeresis. Report of 3 cases. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 2001, vol. 48, no. 8, pp. 387-392.
23. Guardo L.A., Gala C.C., Calvo A.R. et al. Known difficult airway in a patient with pheochromocytoma: a case report. *J. Clin. Anesthesia*, 2016, vol. 35, pp. 411-414.
24. Hallett J.W., Nora J.D., Hollier L.H. et al. Trends in neurovascular complications of surgical management for carotid body and cervical paraganglionmas: A fifty-year experience with 153 tumors. *J. Vasc. Surgery*, 1988, vol. 7, no. 2, pp. 284-291.
25. Hirano S., Shoji K., Kojima H. et al. Dopamine-secreting carotid body tumor. *Am. J. Otolaryngol.*, 1998, vol. 19, no. 6, pp. 412-416.
26. Hoang V.T., Trinh C.T., Lai T.A.K. et al. Carotid body tumor: a case report and literature review. *J. Radiol. Case Report*, 2019, vol. 13, no. 8, pp. 19-30.
27. Hu K., Persky M.S. Treatment of head and neck paragangliomas. *Cancer Control*, 2016, vol. 23, no. 3, pp. 228-241.
28. Hua Q., Xu Z., Jiang Y. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A retrospective analysis of 58 patients. *Oncology Letters*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 3628-3632.
29. Jagtap S.R., Bakhshi R.G., Khatavkar S.S. et al. Carotid body tumour excision: Anaesthetic challenges and review of literature. *Indian J. Anaesth.*, 2013, vol. 57, no. 1, pp. 76-78.
30. Jeffery J., Devendra D., Farrugia J. et al. Increased urinary dopamine excretion in association with bilateral carotid body tumours - clinical, biochemical and genetic findings. *Ann. Clin. Biochem.*, 2006, vol. 43, no. 2, pp. 156-160.
31. Joseph T., Shetty N., Chaudhuri S. et al. Child with bilateral pheochromocytoma and a surgically solitary kidney: Anesthetic challenges. *Saudi J. Anaesthesia*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 197-199.
32. LaMuraglia G.M., Fabian R.L., Brewster D.C. et al. The current surgical management of carotid body paragangliomas. *J. Vasc. Surgery*, 1992, vol. 15, no. 6, pp. 1038-1045.
33. Lenders J.W.M., Duh Q.Y., Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*, 2014, vol. 99, no. 6, pp. 1915-1942.
34. Lopez C.T., Hernandez M.V., Briz S.E. et al. Anesthesia in head and neck paragangliomas. *Acta. Otorrinolaringol. Esp.*, 2009, vol. 60, suppl. 1, pp. 76-79.
35. Malliwal A., Mohite S., Doshi N. et al. Anaesthetic challenges in carotid body tumour resection: a case report and review of literature. *Intern. J. Res. Med. Sci.*, 2015, vol. 3, no. 12, pp. 3897-3900.
36. Matticari S., Credi G., Pratesi C. et al. Diagnosis and surgical treatment of the carotid body tumors. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 1995, vol. 36, no. 3, pp. 233-239.
37. Naik S.M., Shenoy A.M., Nanjundappa H.R. et al. Paragangliomas of the carotid body: current management protocols and review of literature. *Indian J. Surg. Oncol.*, 2013, vol. 4, no. 3, pp. 305-312.
38. Ng D.W., Yam C.I., Wong L.T. et al. An anaesthesia perspective on carotid body tumour (CBT) excision: A twenty-year case series at the Singapore General Hospital. *J. Perioper. Pract.*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 228-233.
39. Offergeld C., Brase C., Yaremchuk S. et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, vol. 67, suppl. 1, pp. 19-28.
40. Puggioni A., Delis K.T., Fields C.E. et al. Large symptomatic carotid body tumor resection aided by preoperative embolization and mandibular subluxation. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.*, 2005, vol. 17, no. 1, pp. 21-28.
41. Ramachandran R., Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytomas. *Indian J. Urol.*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 19-25.
42. Schumann R., Hudcova J. Dexmedetomidine infusion during surgery in patients with a pheochromocytoma. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2010, vol. 54, no. 3, pp. 393-394.
43. Singh S., Singh A. Dexmedetomidine induced catecholamine suppression in pheochromocytoma. *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 182-183.

44. Snitzer J. L., Sheeler L. R., Bravo E. L. et al. A carotid body and glomus jugulare paraganglioma secreting norepinephrine // *Endocr. Pract.* - 1995. - Vol. 1, № 2. - P. 82-85.
45. Texakalidis P., Charisis N., Giannopoulos S. et al. Role of preoperative embolization in carotid body tumor surgery: a systematic review and meta-analysis // *World Neurosurg.* - 2019. - Vol. 129. - P. 503-513.
46. Whitwam J.G. APUD cells and the apudomas. A concept relevant to anaesthesia and endocrinology // *Anaesthesia.* - 1977. - Vol. 32, № 9. - P. 879-888.
47. Williams M. D. Paragangliomas of the Head and neck: an overview from diagnosis to genetics // *Head Neck Pathol.* - 2017. - Vol. 11, № 3. - P. 278-287.
48. Wright D. J., Pandya A., Noel F. Anaesthesia for carotid body tumour resection. A case report and review of the literature // *Anaesthesia.* - 1979. - Vol. 34, № 8. - P. 806-808.
49. Zeng G., Feng H., Zhao J. et al. Clinical characteristics and strategy for treatment of functional carotid body tumours // *Intern. J. Oral Maxillofacial Surgery.* - 2013. - Vol. 42, № 4. - P. 436-439.
50. Zeng G., Zhao J., Ma Y., et al. A Comparison between the treatments of functional and nonfunctional carotid body tumors // *Ann. Vasc. Surgery.* - 2012. - Vol. 26, № 4. - P. 506-510.
51. Zhang W. D., Zhang D. S., Liu J. J. et al. Clinical analysis of 19 carotid body tumors // *Shanghai J. Stomatol.* - 2007. - Vol. 16, № 6. - P. 660-664.
44. Snitzer J.L., Sheeler L.R., Bravo E.L. et al. A carotid body and glomus jugulare paraganglioma secreting norepinephrine. *Endocr. Pract.*, 1995, vol. 1, no. 2, pp. 82-85.
45. Texakalidis P., Charisis N., Giannopoulos S. et al. Role of preoperative embolization in carotid body tumor surgery: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.*, 2019, vol. 129, pp. 503-513.
46. Whitwam J.G. APUD cells and the apudomas. A concept relevant to anaesthesia and endocrinology. *Anaesthesia*, 1977, vol. 32, no. 9, pp. 879-888.
47. Williams M.D. Paragangliomas of the Head and neck: an overview from diagnosis to genetics. *Head Neck Pathol.*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 278-287.
48. Wright D.J., Pandya A., Noel F. Anaesthesia for carotid body tumour resection. A case report and review of the literature. *Anaesthesia*, 1979, vol. 34, no. 8, pp. 806-808.
49. Zeng G., Feng H., Zhao J. et al. Clinical characteristics and strategy for treatment of functional carotid body tumours. *Intern. J. Oral Maxillofacial Surgery*, 2013, vol. 42, no. 4, pp. 436-439.
50. Zeng G., Zhao J., Ma Y., et al. A Comparison between the treatments of functional and nonfunctional carotid body tumors. *Ann. Vasc. Surgery*, 2012, vol. 26, no. 4, pp. 506-510.
51. Zhang W.D., Zhang D.S., Liu J.J. et al. Clinical analysis of 19 carotid body tumors. *Shanghai J. Stomatol.*, 2007, vol. 16, no. 6, pp. 660-664.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16.  
Тел.: +7 (499) 972-86-68.

**Курбасов Александр Андреевич**

ординатор отделения  
анестезиологии-реанимации.  
E-mail: alexandr.kurbasov@gmail.com

**Шмигельский Александр Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор.  
E-mail: ashmig@nsi.ru

**Ахмедов Аяз Джафар оглы**

кандидат медицинских наук.  
E-mail: aahmedov@nsi.ru

**Лукшин Василий Андреевич**

доктор медицинских наук, доцент.  
E-mail: vlukshin@nsi.ru

**Усачёв Дмитрий Юрьевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН.  
E-mail: dousachev@nsi.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery,  
16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047.  
Phone: +7 (499) 972-86-68.

**Aleksandr A. Kurbasov**

Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: alexandr.kurbasov@gmail.com

**Aleksandr V. Shmigelskiy**

Doctor of Medical Sciences, Professor.  
Email: ashmig@nsi.ru

**Ayaz D. Akhmedov**

Candidate of Medical Sciences.  
Email: aahmedov@nsi.ru

**Vasily A. Lukshin**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.  
Email: vlukshin@nsi.ru

**Dmitry Yu. Usachev**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences.  
Email: dousachev@nsi.ru

# PHILIPS

Ультразвуковая  
диагностика

Lumify



## Ультрасонография лёгких при вирусной пневмонии вместе с Philips Lumify



Ультразвуковое исследование органов грудной клетки рекомендовано<sup>1</sup> как дополнительный метод для **верификации и оценки динамики пневмонии COVID-19** у пациентов **в критическом состоянии**, при невозможности их транспортировки или выполнения КТ; для **сортировки направлений на КТ при массовом поступлении** пациентов.

Ультеракомпактная ультразвуковая система Lumify<sup>2</sup> создана для оперативной оценки состояния пациента, в т.ч. для визуализации лёгких и сердца. С помощью смартфона или планшета Lumify позволяет проводить диагностику у постели пациента в сжатые сроки, отслеживать динамику состояния, сокращать вирусную контаминацию и нагрузку на КТ-оборудование.

- Осмотр пациентов по методике POCUS
- FAST, RUSH, BLUE – протоколы
- Катетеризация сосудов, блокады
- Простота стерилизации, наличие одноразовых чехлов
- Телемедицинские консультации

“ «Во время работы с пациентами с COVID-19 мы убедились в эффективности метода УЗИ для визуализации очагов поражения легких при вирусной пневмонии. Благодаря ультрапортативности **Lumify** наши специалисты проводят ультразвуковые обследования, не отходя от постели пациентов. При том, что предпочтительным и наиболее точным методом исследования легких при коронавирусе считается компьютерная томография, мобильный УЗ-аппарат необходим, когда проведение КТ не представляется возможным, например, для пациентов с высоким индексом массы тела и беременных пациенток».

Врач-рентгенолог, заведующая отделением рентгенологии и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ» (Коммунарка) Элеонора Александровна Баланюк



Сканируйте QR-код для просмотра вебинара Медицинского симуляционного центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ «Ультрасонография легких при вирусной пневмонии»

Узнайте больше на [www.philips.ru/lumify](http://www.philips.ru/lumify)



<sup>1</sup> Временные методические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8 (03.09.2020).

<sup>2</sup> РУ №РЗН 2018/7814 «Система ультразвуковая портативная Lumify с принадлежностями»

# ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

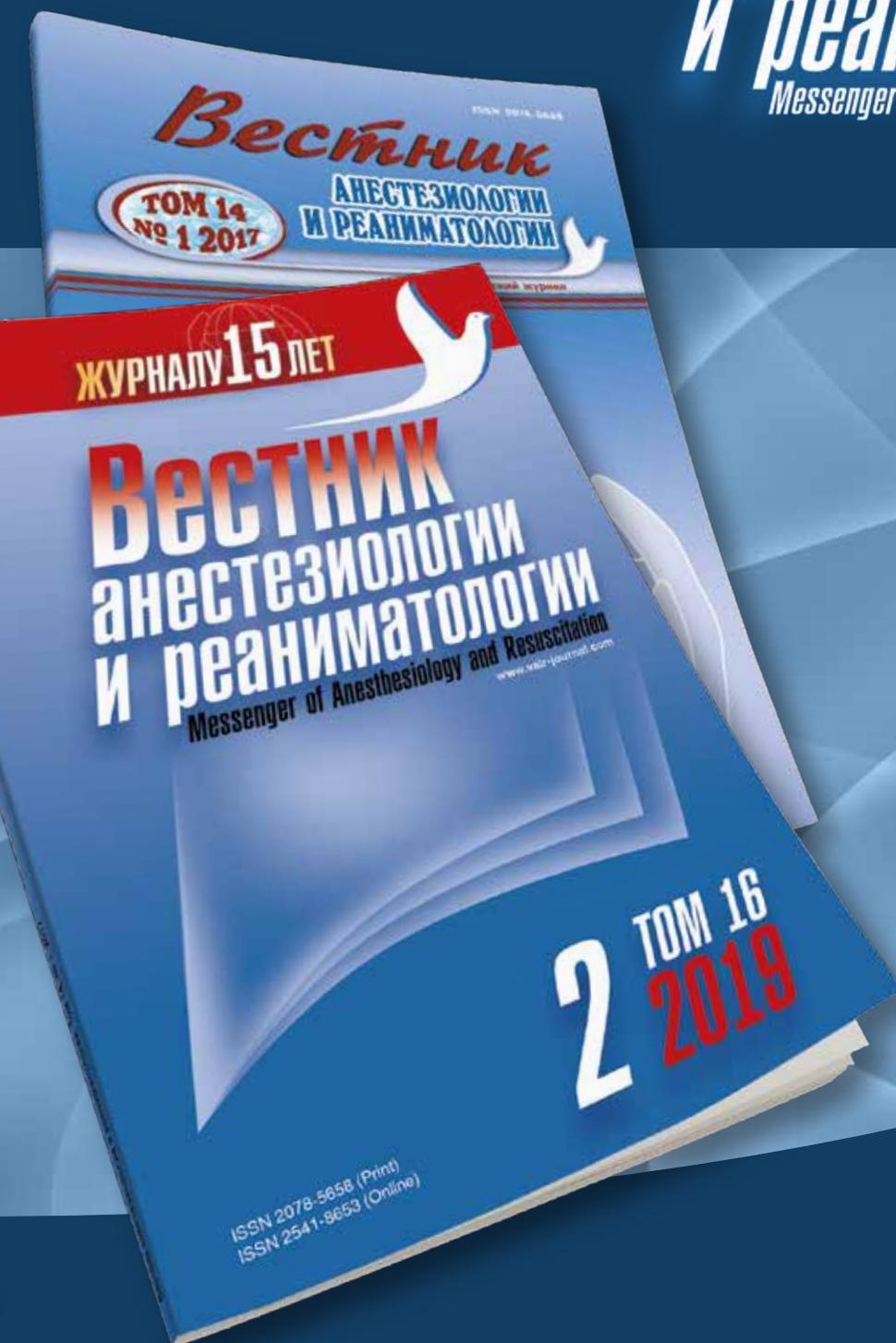
Научно-практический  
журнал

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](mailto:anna@fiot.ru)

[www.vair-journal.com](http://www.vair-journal.com)

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»  
Тел. +7 (499) 665-28-01,  
e-mail: [julia@fiot.ru](mailto:julia@fiot.ru)