

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



Вестник **анестезиологии** **и реаниматологии**

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

6 **ТОМ 17**
2020

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

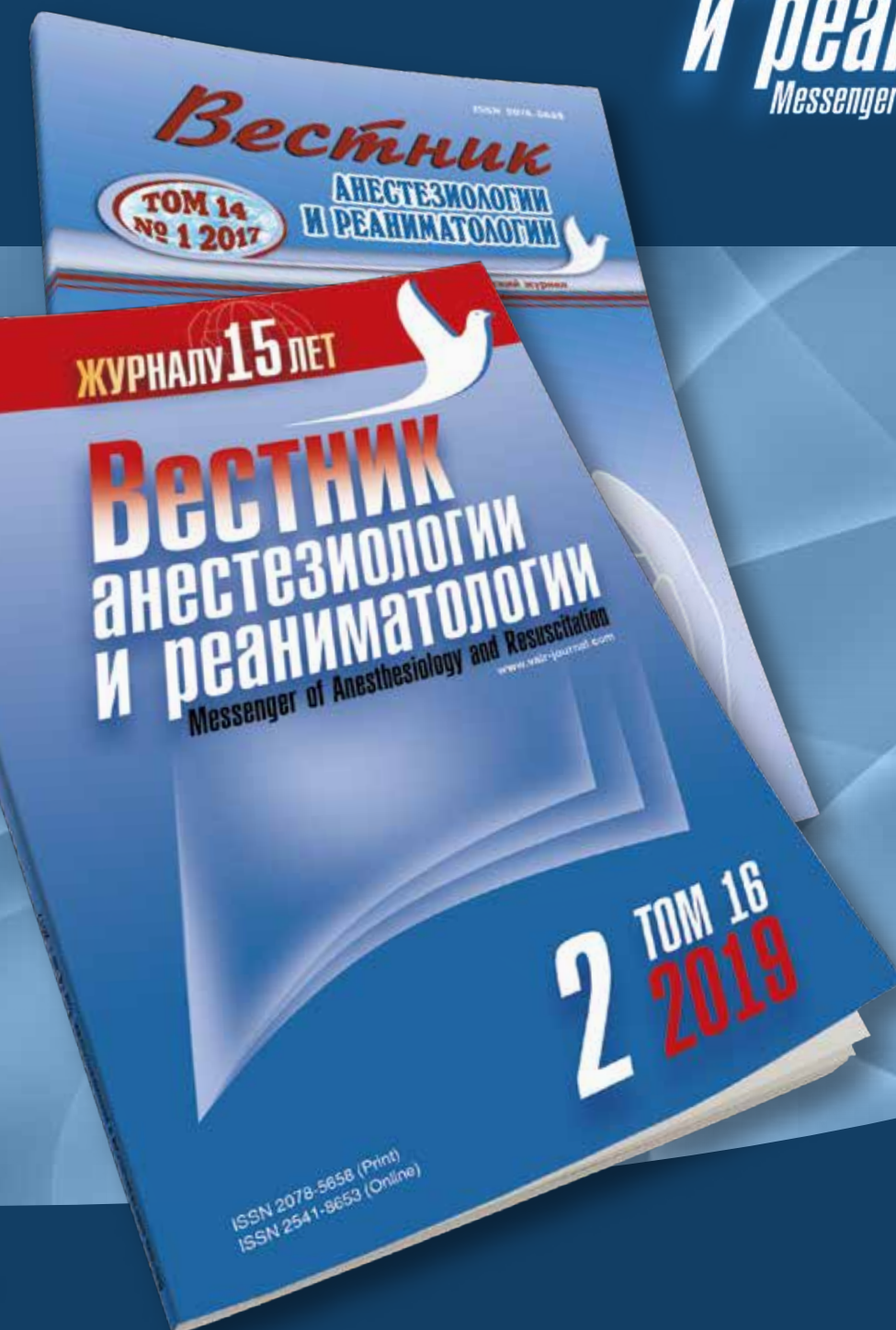
Научно-практический
журнал

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.ppressa-rf.ru>
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету
для предприятий и организаций)
E-mail: anna@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел. +7 (499) 665-28-01,
e-mail: julia@fiot.ru



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

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

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

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

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

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

Александрович Юрий Станиславович

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

Арбух Дмитрий М.

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

Власенко Алексей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия

Выжигина Маргарита Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

Горобец Евгений Соломонович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Киров Михаил Юрьевич

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

Козлов Игорь Александрович

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

Козлов Сергей Павлович

д.м.н., доцент, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Лаврентьева Афина

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

Ландони Джованни

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

Лекманов Андрей Устинович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва, Россия

Лихванцев Валерий Владимирович

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

Ломиворотов Владимир Владимирович

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

Неймарк Михаил Израйлевич

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

Никода Владимир Владимирович

д.м.н., ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Остерманн Марлиес

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

Проценко Денис Николаевич

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

Пырегов Алексей Викторович

д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Риммеле Томас

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

Руднов Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Субботин Валерий Вячеславович

д.м.н., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Храпов Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия

Шарипова Висолат Хамзаевна

д.м.н., Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Республика Узбекистан

Щеголев Алексей Валерианович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Яворовский Андрей Георгиевич

д.м.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия



RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

The journal is entered in the List of Russian
Peer-Reviewed Scientific Journals to publish the main
research results of doctoral and candidate's theses

Editor-in-Chief

YURY S. POLUSHIN

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

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

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

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

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

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

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

Yury S. Aleksandrovich

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

Dmitry M. Arbuck

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

Aleksey V. Vlasenko

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

Margarita A. Vyzhigina

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

Evgeny S. Gorobets

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

Aleksander A. Yerenenko

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

Mikhail Yu. Kirov

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

Igor A. Kozlov

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

Sergey P. Kozlov

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

Giovanni Landoni

MD, Associate Professor at Università Vita-Salute San Raffaele, Head of Research of the
Department of Anesthesiology and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute, Milan,
Italy

Athina Lavrentieva

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

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirovsky 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. Protzenko

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, № 6, 2020

Основан в 2003 г.

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36877 от 20 июля 2009 г.

Периодичность – 6 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Контакты с редакцией:

Тел.: +7 (499) 130 23 28

E-mail: vestnikanestrian@gmail.com

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: 20804.

Цена свободная

Подписано в печать: 18 декабря 2020 г.

«Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»

scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is intended for anesthesiologists, emergency physicians and other medical doctors. It is aimed to popularize various ideas and points of view, facilitating the development of the Russian anesthesiology and intensive care.

Volume 17, no. 6, 2020

Founded in 2003

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

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 1 000 copies.

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Editorial office contacts:

Phone: +7 (499) 130 23 28

Email: vestnikanestrian@gmail.com

Printed by ООО Tipographia Paradiz

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

Distribution through rospachat subscription: 20804

The price is free of control

Signed to print: December 18, 2020

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestrian@gmail.com

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

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF MESSENGER OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

СОДЕРЖАНИЕ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

**Герасименко О. Н., Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Онищенко О. Р.,
Лихванцев В. В., Овезов А. М.**

Влияние метода анестезии на тяжесть оксидантного стресса
при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного
кровообращения 7

Корнеев А. В., Оруджева С. А., Кудрявцев А. Н., Пономарев А. А.

Новый метод оценки дыхательных путей и выбора метода интубации трахеи
у пациентов с ожогами лица и шеи при плановых оперативных вмешательствах 15

**Александрович Ю. С., Дальжинова С. Б., Пшениснов К. В.,
Александрович И. В.**

Эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции
у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации 22

**Малинина Д. А., Шлык И. В., Полушин Ю. С., Афанасьев А. А.,
Станевич О. В., Бакин Е. А.**

Информативность проадреномедулина у больных COVID-19 тяжелого
течения 31

**Самородов А. В., Золотухин К. Н., Заболотский Д. В., Александрович Ю. С.,
Баширова Л. И.**

Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19
в условиях ОРИТ 39

Сахаров В. И., Миронов П. И., Руслякова И. А., Руднов В. А.

Проблемы оценки тяжести состояния пожилых пациентов с внебольничной
пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* 45

Руднов В. А., Багин В. А., Астафьева М. Н.

European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine:
6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом.
Куда идем дальше? 54

Дубровин К. В., Зайцев А. Ю., Светлов В. А., Жукова С. Г., Полякова Ю. В.

Прогнозирование трудных дыхательных путей в практике врача –
анестезиолога-реаниматолога 63

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Иванова О. Н., Григорьев Е. В.

Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса –
ограничения и перспективы 72

**Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В., Бельских А. Н., Бурякова Л. В.,
Лазаренко Д. Ю.**

Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации:
актуальные проблемы и пути их решения 80

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Лахин Р. Е.

О спорных вопросах системной токсичности местных анестетиков 88

TABLE OF CONTENTS

ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

Gerasimenko O. N., Grebenchikov O. A., Skripkin Yu. V., Onischenko O. R., Likhvantsev V. V., Ovezov A. M.
The impact of anesthesia method on the severity of oxidative stress during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass 7

Korneev A. V., Orudzheva S. A., Kudryavtsev A. N., Ponomarev A. A.
A new method of assessing airways and selecting the method of tracheal intubation in patients with burns of face and neck during planned surgery..... 15

Aleksandrovich Yu. S., Dalzhinova S. B., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich I. V.
The efficacy of various modes of non-invasive ventilation in newborns in the delivery room depending on the gestation age.....22

Malinina D. A., Shlyk I. V., Polushin Yu. S., Afanasiev A. A., Stanevich O. V., Bakin E. A.
The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19 31

Samorodov A. V., Zolotukhin K. N., Zabolotskiy D. V., Aleksandrovich Yu. S., Bashirova L. I.
Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit39

Sakharov V. I., Mironov P. I., Ruslyakova I. A., Rudnov V. A.
Problems of assessing the severity of the state of elderly patients with community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* 45

Rudnov V. A., Bagin V. A., Astafieva M. N.
European Society of Intensive Care Medicine и Society of Critical Care Medicine: 6 key provisions for management of sepsis patients. Where do we go next?54

Dubrovin K. V., Zaytsev A. Yu., Svetlov V. A., Zhukova S. G., Polyakova Yu. V.
Predicting difficult airways in the practice of an anesthesiologist and emergency physician63

LITERATURE REVIEWS

Ivanova O. N., Grigoriev E. V.
Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives..... 72

Marukhov A. V., Zakharov M. V., Chubchenko N. V., Belskikh A. N., Buryakova L. V., Lazarenko D. Yu.
Antibacterial therapy of sepsis in extracorporeal detoxication: current problems and ways to solve them.....80

CORRESPONDENCE COLUMN

Lakhin R. E.
On controversial issues of systemic toxicity of local anesthetics88



Уважаемые коллеги!

Из-за пандемии коронавирусной инфекции уходящий 2020 год для всех оказался не самым простым. Резко увеличившаяся нагрузка на систему здравоохранения явилась довольно хорошим способом проверки ее эффективности. Правда, применительно к нашему направлению ничего, собственно, неожиданного не проявилось, поскольку и достоинства, и недостатки в системе оказания помощи тяжелобольным нам хорошо известны. Вместе с тем исключительно важная роль анестезиолого-реаниматологического звена высветилась публично, и это порождает надежду, что в будущем на наше направление будет обращено более серьезное внимание. Высочайшие морально-деловые качества, которые проявили все без исключения категории сотрудников ОРИТ, неоднократно приводили к выражению слов искренней благодарности как со стороны пациентов, так и представителей средств массовой информации. Очень хочется рассчитывать на то, что такое отношение, в том числе различных административных структур, будет сохраняться и в будущем при нашей обычной работе, что очевидные пробелы в этой области не придется компенсировать

исключительно за счет энтузиазма врачей, среднего и младшего медицинского персонала подразделений анестезиологии-реанимации.

К огромному сожалению, уходящий год как никогда заметно пополнил печальную статистику – многим нашим коллегам не удалось его пережить. Будем уповать на то, что будущий год принесет меньше печали и скорби, что пандемия наконец-то подойдет к концу и все мы сможем полноценно радоваться жизни, заниматься любимыми делами, перейти от заочных общений к очным и вновь вспомнить радость реального, а не виртуального общения.

Конечно, специфика уходящего года сказывалась и на нашем журнале. Однако, несмотря на это, нам удалось сохранить и периодичность выхода номеров, и высокий уровень публикаций, и (судя по количеству посещений сайта журнала) интерес к нему со стороны читателей, что во многом явилось заслугой всех членов редколлегии и редакции в целом.

Поздравляю всех с наступающим 2021 годом с надеждой на то, что он оправдает наши ожидания и принесет только радость, удачу и благополучие.

С Новым, 2021 годом!

*Главный редактор журнала
академик РАН, профессор
Юрий Сергеевич Полушин*





Влияние метода анестезии на тяжесть оксидантного стресса при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения

О. Н. ГЕРАСИМЕНКО¹, О. А. ГРЕБЕНЧИКОВ^{1,2}, Ю. В. СКРИПКИН¹, О. Р. ОНИЩЕНКО², В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,2}, А. М. ОВЕЗОВ¹

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

²Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние выбора метода анестезии на тяжесть течения оксидантного стресса у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы. Случайным образом (seed 6556 от 04.01.2016, www.randomization.com) пациенты рандомизированы в группы ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана (ИИПА) ($n = 65$) или тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила (ТВА) ($n = 66$). Изучена динамика содержания в плазме крови больных маркеров оксидантного стресса: карбонилированных белков, нитротирозина, окисленных форм липопротеинов низкой плотности – окси-ЛПНП.

Результаты. На критически важном этапе – «24 ч после окончания операции» – наблюдали статистически значимые отличия между группами ИИПА и ТВА в содержании карбониллов: 0,88 (0,79–0,96) нмоль/мг белка при ТВА против 0,81 (0,75–0,91) нмоль/мг при ИИПА, $p = 0,01$, уровнях окси-ЛПНП: $0,96 \pm 0,40$ мг/мл против $0,83 \pm 0,33$ мг/мл соответственно, $p = 0,04$. Нитротирозин не проявил диагностической значимости.

Заключение. Высказано предположение о наличии у севофлурана антиоксидантных свойств, что может быть расценено как положительное качество ИИПА при АКШ с ИК.

Ключевые слова: оксидантный стресс, карбонилированные белки, нитротирозин, окси-ЛПНП, аортокоронарное шунтирование, ингаляционная анестезия, ТВА

Для цитирования: Герасименко О. Н., Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Онищенко О. Р., Лихванцев В. В., Овезов А. М. Влияние метода анестезии на тяжесть оксидантного стресса при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 7-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-7-14

The impact of anesthesia method on the severity of oxidative stress during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass

O. N. GERASIMENKO¹, O. A. GREBENCHIKOV^{1, 2}, YU. V. SKRIPKIN¹, O. R. ONISCHENKO², V. V. LIKHVANTSEV^{1,2}, A. M. OVEZOV¹

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

²Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to investigate the impact of anesthesia method on the severity of oxidative stress in patients after coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.

Subjects and methods. Patients were randomized (seed 6556 as of 04.01.2016, www.randomization.com) to Volatile Induction and Maintenance Anesthesia (VIMA) with Sevoflurane group ($n = 65$) and Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Fentanyl (TIVA) group ($n = 66$). The changes in oxidative stress markers in blood plasma were studied: carbonylated proteins, nitrotyrosine, oxidized forms of low-density lipoproteins – oxy-LDL.

Results. At the critical stage with 24 hours after the surgery, statistically significant differences in the carbonyls blood levels were found between VIMA with Sevoflurane and TIVA with Propofol groups: 0.88 (0.79–0.96) nmol/mg protein (nmol/mg) in TIVA group vs 0.81 (0.75–0.91) nmol/mg in VIMA group, $p = 0.01$; and oxy-LDL levels 0.96 ± 0.40 mg/ml vs 0.83 ± 0.33 mg/ml, respectively, $p = 0.04$. Nitrotyrosine demonstrated no diagnostic value.

Conclusion. It has been suggested that sevoflurane possesses antioxidant properties that can be regarded as a positive quality of VIMA in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass.

Key words: oxidative stress, carbonylated proteins, nitrotyrosine, oxy-LDL, coronary artery bypass grafting, inhalation anesthesia, TIVA

For citations: Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Onischenko O.R., Likhvantsev V.V., Ovezov A.M. The impact of anesthesia method on the severity of oxidative stress during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 7-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-7-14

Для корреспонденции:

Герасименко Олег Николаевич

E-mail: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

Correspondence:

Oleg N. Gerasimenko

Email: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

Развитие искусственного кровообращения (ИК) привело к революционному прорыву в кардиохирургии и внесло огромный вклад в улучшение исходов оперативных вмешательств на сердце [13, 19]. Считается, что значимую роль в патогенезе послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов в кардиохирургии принадлежит окси-

дантному стрессу (ОС), развивающемуся отчасти вследствие использования ИК. На протяжении последних десятилетий предпринимались попытки минимизировать последствия ОС, вызванного вмешательствами в условиях ИК [15]. В качестве маркеров, позволяющих оценить выраженность окислительного повреждения, использовали ма-

лоновый диальдегид, производные тирозина, эндогенные антиоксиданты [5, 26]. Однако ни один из предлагаемых маркеров не обладал идеальными диагностическими характеристиками, поэтому ряд биохимических показателей, способных оценивать степень выраженности ОС, пополняется новыми кандидатными маркерами. Одним из них являются карбонилы. Белки первыми подвергаются окислительному повреждению, происходит карбонилирование их аминокислотных остатков, т. е. в них появляются альдегидные (СОН) или кетонные (СО) группы. Продукты окисления полиненасыщенных жирных кислот также могут модифицировать белки, образуя белковые карбонилы [14]. Умеренно карбонилированные белки могут разрушаться протеазами, а значительно карбонилированные белки создают нерастворимые комплексы, устойчивые к действию протеолитических ферментов и повреждающие клетки и ткани [16]. Представляет интерес недавнее исследование, которое показало связь уровня карбонилированных белков в плазме крови и частоты развития послеоперационных осложнений – системной воспалительной реакции, острого почечного повреждения и острой сердечной недостаточности – в кардиохирургии. Нитротирозин, наряду с карбонилированными белками, представляет интерес в качестве нового маркера выраженности ОС. Показано, что после ишемии-реперфузии в миокарде образуется пероксинитрит, который затем поступает в кровоток [17, 18]. При реакции активных форм азота с аминокислотным остатком тирозина, входящим в состав разнообразных белков, образуется нитротирозин. Таким образом, нитротирозин является индикатором продукции активных форм азота при различных клинических состояниях. Так же как и в случае с белковыми карбонилами, использование ИК приводит к значительному повышению уровня нитротирозина [24]. Анализ бронхоальвеолярного лаважа и плазмы пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) после кардиохирургических операций подтвердил наличие тяжелого окислительного стресса, в том числе наличие высокого уровня хлортирозина, нитротирозина [11, 22, 25, 29]. Один из перспективных маркеров ОСОкси-ЛПНП (ОxLDL) – окисленная форма липопротеинов низкой плотности (окси-ЛПНП), образующаяся интраваскулярно, способствует накоплению пенистых клеток, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза. Основной источник ОxLDL – липопротеины низкой плотности, окисляемые миелопероксидазой нейтрофилов и других миелоидных клеток, а также другими ферментами, способствующими окислению остатков аминокислот в молекуле белка. Циркулирующие молекулы окси-ЛПНП являются молекулярными маркерами развития заболевания коронарных сосудов [20]. Молекулы (DAMPs – damage-associated molecular pattern), образующиеся при гибели клеток, представляют собой внутриклеточные белки, липиды, АТФ и ДНК (ядерную и митохондриальную) [28],

являются косигналами в развитии оксидантного дистресса, сосудистых нарушений и индукции воспаления со стороны клеток иммунной системы. Предполагается, что количественное определение окси-ЛПНП в крови пациентов при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) с ИК позволит выявить группы риска для стратификации больных с развивающимся ОС в целях оптимизации профилактики развития сосудистых, органических и иммунологических нарушений в послеоперационном периоде.

Для уменьшения негативных последствий ОС предлагались различные методы – от введения антиоксидантов [31] до применения тепловой кровяной кардиоплегии [10]. На сегодняшний день имеются некоторые экспериментальные свидетельства, не лишенные противоречий того, что ингаляционная индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана (ИИПА) способны предотвратить развитие или ослабить проявления ОС [3, 4, 6, 26], развившегося вследствие ишемии/реперфузии. Клинические работы в указанном направлении носят единичный характер [7, 17].

Цель исследования: изучить влияние метода анестезии на тяжесть течения ОС у пациентов после АКШ в условиях ИК.

Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование влияния ИИПА в сравнении с тотальной внутривенной анестезией (ТВА) на основе пропофола на степень выраженности ОС при операциях АКШ с ИК. Исследование получило одобрение локального этического комитета ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» (протокол № 10 от 15 декабря 2016 г.).

Общая характеристика пациентов и методов исследования. Исследование проводилось в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» с сентября 2016 г. по сентябрь 2019 г. Всем пациентам, соответствующим критериям включения/исключения и подписавшим информированное согласие, присваивался порядковый номер, и они автоматически включались в исследование.

Критерии включения:

1. Предполагаемая операция: АКШ или маммарокоронарное шунтирование в условиях ИК, в том числе в комбинации с резекцией постинфарктной аневризмы левого желудочка по поводу ишемической болезни сердца.
2. Физический статус ASA II–IV по классификации Американского общества анестезиологов [9].
3. Возраст от 18 до 70 лет.
4. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Прием пациентом препаратов производных сульфонилмочевины.
2. Инфаркт или инсульт в предшествующие 6 мес.

3. Фракция изгнания левого желудочка менее 30%.
4. Морбидное ожирение с индексом массы тела более 35 кг/м².

В зависимости от метода анестезии все больные разделены на 2 группы согласно протоколу рандомизации (seed 6556 от 04.01.2016, www.randomization.com).

Анестезия и интенсивная терапия. Все пациенты проходили плановое обследование и подготовку к операции. Вечером накануне операции больные прекращали прием антикоагулянтов и гипотензивных препаратов, за исключением бета-блокаторов. Аспирин и статины продолжали принимать вплоть до утра в день операции. С целью премедикации вводили внутримышечно диазепам в дозе 10 мг.

1-я группа ($n = 66$): ТВА на основе пропофола и фентанила с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Выполняли преоксигенацию через лицевую маску 100%-ным O₂ в течение 5 мин. Индукцию проводили внутривенным введением пропофола 1,5–2,0 мг/кг, фентанила 2,5–4,0 мкг/кг, миорелаксацию – рокурония бромидом 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли непрерывной инфузией пропофола (5–8 мг · кг⁻¹ · ч⁻¹) и фентанила (5–7 мкг/кг в 1 мин) под контролем биспектрального индекса (BIS), поддерживая его значение на уровне 40–55 ед. В период проведения ИК вводили пропофол со скоростью 5 мг · кг⁻¹ · ч⁻¹ и фентанил – 5 мкг · кг⁻¹ · ч⁻¹. Тотальную миоплегию поддерживали болюсами рокурония бромида в дозе 0,15 мг/кг.

2-я группа ($n = 65$): ингаляционная индукция и поддержание анестезии (севофлуран и фентанил) с ИВЛ. Анестезию проводили по методике без предварительного заполнения контура анестетиком, с постепенным увеличением концентрации для индукции. Индукционная доза фентанила составляла 1,5–2,5 мкг/кг. После достижения значения МАК 1,2–1,4 (при разнице в концентрации анестетика на вдохе и выдохе не более 0,5 об. %) оценивали состояние зрачков и значение BIS, после чего интубировали трахею. После интубации трахеи начинали ИВЛ в режиме нормовентиляции по объему, поток газонаркотической смеси уменьшали до 2 л/мин, концентрацию кислорода в дыхательной смеси – до 40%. Значение концентрации севофлурана на испарителе устанавливали в пределах 1,5–2 об. %. В доперфузионный период поддержание анестезии осуществляли подачей газонаркотической смеси с содержанием севофлурана 1,0–1,4 МАК и инфузией фентанила 3–5 мкг/(кг · ч⁻¹). С началом параллельного ИК начинали подачу 1,5–2 об. % севофлурана через испаритель, встроенный в контур аппарата ИК, одновременно снижая концентрацию на испарителе наркозного аппарата до 1 об. %. Также в контур аппарата ИК вводили фентанил 200 мкг и рокурония бромид 50 мг. При достижении расчетной скорости перфузии прекращали подачу анестетика в контур наркозного аппарата. На протяжении этапа ИК на испарителе в контуре ИК поддерживали 1,5–2 об. % севофлурана под контролем BIS

(40–50 н. е.), а скорость введения фентанила снижали до 1,5–2,0 мкг · кг⁻¹ · ч⁻¹. Перед завершением ИК, после снижения расчетной скорости перфузии до 50%, возобновляли подачу севофлурана в дозе 1 об. % через испаритель наркозного аппарата. Одновременно прекращали подачу анестетика в контур ИК. После завершения ИК ингаляцию севофлурана продолжали со значением на испарителе 1 об. %. При отсутствии прогрессирующей артериальной гипотензии, после возобновления ингаляционной анестезии, концентрацию севофлурана увеличивали до 1,5–2,0 об. %, поддерживая в пределах 0,7–1,0 МАК под контролем BIS. Скорость введения фентанила оставляли прежней – до 2 мкг · кг⁻¹ · ч⁻¹.

При наличии показаний в обеих группах применяли поддержку норадреналином 0,04–0,10 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ и/или добутамином 3–5 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹.

Во время операции всем больным осуществляли мониторинг безопасности в следующем объеме:

1. ЭКГ в 5 отведениях с подсчетом частоты сердечных сокращений, анализом характера ритма, аритмий и девиаций сегмента ST аппаратом IntelliVue MP 60 (Philips, Нидерланды).
 2. Артериальное давление неинвазивным и инвазивным методом аппаратом IntelliVue MP 60 через катетер, установленный в лучевой или бедренной артерии.
 3. Показатели сердечной деятельности: центральное венозное давление, давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочной артерии, сердечный выброс с использованием катетера Свана – Ганца.
 4. Плетизмография с пульсоксиметрией аппаратом IntelliVue MP 60.
 5. Показатели внешнего дыхания и легочной механики (ДО, Рпик, Рср, МОД, комплаенс) аппаратом DrägerPrimus (DrägerMedical AG & Co.KG, Германия).
 6. Состав газонаркотической смеси (FiO₂, EtCO₂, Et_{ANEST}) анализирующим блоком аппарата DrägerPrimus.
 7. Биспектральный индекс аппаратом BIS Vista (Aspect Medical Systems, США).
 8. Термометрия (назофарингеальная).
 9. Церебральная оксиметрия аппаратом InVoxOximeter (Somanetics, США).
 10. Время активированного свертывания крови аппаратом Mini II (HelenaLaboratories, США).
 11. Общий анализ крови аппаратом Advia 60 (Siemens, США) и газовый состав артериальной и смешанной венозной крови аппаратом ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания) каждые 30 мин.
- ИК проводили с использованием аппарата Jostra HL20 с мембранным оксигенатором в режиме умеренной гипотермии (32°C) и расчетной скоростью перфузии 2,4–2,6 л/мин. Для кардиopleгии применяли раствор Custodiол. Во время ИК среднее артериальное давление поддерживали в пределах 70–90 мм рт. ст. В случаях его снижения меньше указанных значений осуществляли инфузию норэпинефрина.

После окончания операции пациентов переводили в отделение кардиореанимации, где продолжали мониторинг и коррекцию жизненно важных параметров.

Методы исследования. Уровень карбонилированных белков, нитротирозина и окси-ЛПНП определяли на следующих этапах: 1) сразу после индукции анестезии; 2) в течение 5 мин после окончания операции; 3) через 24 ч после окончания операции; 4) через 72 ч после окончания операции.

Уровень карбонилированных белков в плазме крови измерен с помощью метода спектрофотометрии (результаты выражены в виде нмоль карбонильных групп на миллиграмм белка плазмы). Уровень нитротирозина и окси-ЛПНП – методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA.

Статистический анализ. Предварительно для оценки нормальности распределения величин количественные параметры анализировали на нормальность распределения с использованием тестов Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных величин с равными дисперсиями (по критерию Левена) применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения тех параметров, которые не имели нормального распределения, использовали U-критерий Манна – Уитни. Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием непараметрического теста Вилкоксона и поправки Бонферрони.

Для анализа динамики показателей с распределением, отличным от нормального, осуществляли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием непараметрического теста Вилкоксона. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Параметры, которые не соответствовали нормальному распределению, представлены медианой с межквартильным интервалом (Me 25–75%).

Различия принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalcSoftwarebyba).

Результаты исследования

Всего обследован 131 пациент: 65 пациентов в группе ИИПА и 66 пациентов в группе ТВА (рис.). Ввиду отсутствия различий по имеющимся демографическим и некоторым клиническим показателям (табл. 1) представленные группы можно считать сравнимыми, а полученные результаты – статистически значимыми.

Сравнительная оценка динамики маркеров окислительного стресса

Уровни содержания карбонилированных пептидов в плазме крови пациентов сравниваемых групп после индукции анестезии не различались (табл. 2).

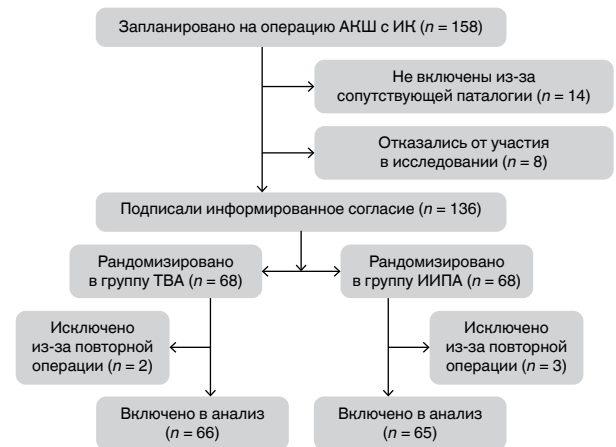


Рис. Диаграмма формирования групп сравнения

Fig. The chart for compared groups formation

Таблица 1. Демографические и исходные клинические показатели

Table 1. Demographic data and initial clinical rates

Показатель	Значения показателей в группах		p
	ТВА (n = 66)	ИИПА (n = 65)	
Пол (мужской), n (%)	56 (84,8)	58 (89,2)	0,6
Возраст, лет	61,1 ± 8,8	60,9 ± 8,2	0,9
Масса тела, кг	86,2 ± 8,2	87,4 ± 8,5	0,4
ФИЛЖ, %	55,1 ± 7,3	54,3 ± 6,1	0,5
ПИКС, n (%)	52 (78,8)	49 (75,4)	0,8
Аритмия, n (%)	5 (7,6)	6 (9,2)	0,7
Сахарный диабет, n (%)	13 (19,7)	10 (15,4)	0,6
Длительность операции, мин	210,5 ± 56,3	215,9 ± 51,7	0,57
Время ИК, мин	110,8 ± 33,6	117,6 ± 31,1	0,23
Госпитальная летальность, n (%)	3 (4,5)	1 (1,5)	0,62
Годовая летальность, n (%)	8 (12,2)	6 (9,2)	0,49

Примечание: данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение; ИИПА – ингаляционная индукция и поддержание анестезии; ИК – искусственное кровообращение; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; ТВА – тотальная внутривенная анестезия

На момент окончания операции (табл. 2) их уровень значимо возрастал по отношению к исходному в группах ИИПА и ТВА. Межгрупповые отличия статистически незначимы.

Через 24 ч после окончания операции (табл. 2) отмечался дальнейший незначительный рост уровня карбониллов и появилась значимая разница их уровня в крови в группах сравнения.

Через 72 ч после окончания операции (табл. 2) отмечены снижение уровня карбониллов и отсутствие разницы в группах ИИПА и ТВА. В то же время через 72 ч после операции уровень карбониллов в крови оставался значимо выше исходного ($p < 0,05$).

Таблица 2. Периоперационная динамика маркеров окислительного стресса
Table 2. Peri-operative changes of oxidative stress markers

Показатель	Значения показателей в группах		
	ТВА (n = 66)	ИИПА (n = 65)	p
Карбонилы, нмоль/мг			
Исход	0,67 (0,58–0,76)	0,68 (0,58–0,77)	0,54
Конец операции	0,85 (0,71–0,94)	0,8 (0,71–0,89)	0,38
Через 24 ч	0,88 (0,79–0,96)	0,81 (0,75–0,91)	0,01
Через 72 ч	0,76 (0,70–0,83)	0,77 (0,64–0,86)	0,93
Нитротирозины, нмоль/л			
Исход	11,3 ± 1,9	10,9 ± 2,1	0,23
Конец операции	12,1 ± 2,3	11,9 ± 2,5	0,62
Через 24 ч	12,6 ± 2,8	12,1 ± 2,5	0,28
Через 72 ч	12,1 ± 3,4	11,9 ± 2,9	0,83
Окси-ЛПНП, мг/мл			
Исход	0,72 ± 0,41	0,79 ± 0,40	0,19
Конец операции	0,85 ± 0,35	0,81 ± 0,32	0,52
Через 24 ч	0,96 ± 0,40	0,83 ± 0,33	0,04
Через 72 ч	0,81 ± 0,33	0,79 ± 0,32	0,67

Примечание: данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение и в виде медианы и межквартильного интервала; ИИПА – ингаляционная индукция и поддержание анестезии; окси-ЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности; ТВА – тотальная внутривенная анестезия

При оценке динамики уровня нитротирозина в крови пациентов, оперированных на коронарных сосудах в условиях ИК, не отмечено его разницы ни на изученных этапах периоперационного периода, ни в группах сравнения (табл. 2).

Уровень окси-ЛПНП в плазме крови пациентов после индукции анестезии значимо не различался в группах сравнения (табл. 2). Первые отличия появлялись на этапе «24 ч после окончания операции». В связи с неравномерным ростом обсуждаемого показателя по отношению к исходному в сравниваемых группах появилась разница в величине содержания окси-ЛПНП в сторону увеличения в группе ТВА.

Через 72 ч после окончания операции отмечены снижение уровня окси-ЛПНП и отсутствие межгрупповых различий.

Обсуждение

В представленном исследовании отмечен рост маркеров индикаторов тяжести течения ОС в обеих группах, однако данный процесс проходил неравномерно в группах с ИИПА и ТВА. На этапе «24 ч после окончания операции» различия носили статистически значимый характер, что может указывать на наличие у севофлурана большей антиоксидантной активности. Большей, так как слабая антиоксидантная активность ранее была показана и для пропофола [21, 30]. В отношении севофлурана подобные данные до настоящего времени отсутствовали [23, 27].

Различия носили статистически значимый характер и в отношении динамики содержания карбонилированных пептидов, и в отношении окси-ЛПНП,

что, несомненно, повышает достоверность полученных результатов.

Изменения уровня нитротирозинов не носили статистически значимого характера. Ранее некоторые авторы уже отмечали слабые диагностические возможности данного теста [2].

Традиционно считается, что значимую роль в патогенезе послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов в кардиохирургии играет ОС [1]. В недавних исследованиях показана связь маркеров ОС и органических нарушений в послеоперационном периоде [8, 12].

Полученные данные позволяют предположить, что использование методики ИИПА на основе севофлурана при операциях реваскуляризации миокарда с применением ИК приводит к снижению ОС, по крайней мере в 1-е сут послеоперационного периода. В дальнейшем указанные отличия нивелируются, однако одних суток может быть достаточно для развития осложнений, обусловленных ОС. Данная гипотеза, однако, нуждается в подкреплении результатами соответствующего РКИ.

Выводы

- 1. В 1-е сут после операции АКШ в условиях ИК содержание карбониллов и окси-ЛПНП у пациентов группы ИИПА было статистически значимо ниже по сравнению с их содержанием у пациентов группы ТВА.
- 2. Нитротирозин не проявил диагностической ценности как кандидатный маркер ОС в обеих исследуемых группах.

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

- Гребенчиков О. А., Лихванцев В. В., Плотноков Е. Ю. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2014. – № 3. – С. 59–67. PMID: 25306686.
- Гребенчиков О. А., Филипповская Ж. С., Забелина Т. С. и др. Определение нитротирозина не позволяет оценить степень выраженности оксидантного стресса и прогнозировать вероятность развития ранних осложнений послеоперационного периода // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2017. – № 2. – С. 77–84. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-77-84.
- Козлов И. А., Кричевский Л. А., Дзыбинская Е. В. и др. Влияние севофлурана на центральную и внутрисердечную гемодинамику // *Альманах анестезиологии и реаниматологии*. – 2007. – № 7. – С. 33–34.
- Лихванцев В. В., Скрипкин Ю. В., Ильин Ю. В. и др. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков // *Вестник интенсивной терапии*. – 2013. – № 3. – С. 44–51.
- Мещеряков А. В., Козлов И. А., Рузайкина Т. И. и др. Перекисное окисление липидов при операциях на открытом сердце // *Анестезиология и реаниматология*. – 1990. – № 1. – С. 19–28.
- Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 23–31. DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
- Мороз В. В., Борисов К. Ю., Гребенчиков О. А. и др. Анестетическое preconditioning миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аортокоронарного шунтирования // *Общая реаниматология*. – 2013. – № 5. – С. 29–35. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-29.
- Филипповская Ж. С., Герасименко О. Н., Зиновкин Р. А. и др. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – № 6. – С. 13–21. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21.
- ASA Physical Status Classification System, October 2014. Available at: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed August 20, 2020.
- Baikoussis N.G., Papakonstantinou N.A., Verra C. et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery // *Ann. Cardiac Anaesth.* – 2015. – Vol. 18. – № 4. – P. 555–564. DOI: 10.4103/0971-9784.166465.
- Callister M.E., Burke-Gaffney A., Quinlan G.J. et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61, № 6. – P. 521–527. doi:10.1136/thx.2005.053041.
- Du S., Zeng X., Tian J. et al. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery // *Biomarkers*. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 206–211. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1062917.
- Edmunds L. H. Cardiopulmonary bypass after 50 years // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 16. – P. 1603–1606. doi: 10.1056/NEJMp048212.
- Esterbauer H., Schaur R. J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic. Biol. Med.* – 1991. – № 11. – P. 81–128. DOI: 10.1016/0891-5849(91)90192-6.
- Guo-han C., Guo J., Hong X. et al. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients // *Coronary Artery Dis.* – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 48–53. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835aab95.
- Hawkins C. L., Davies M. J. Generation and propagation of radical reactions on proteins // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1504. – P. 196–219 DOI: 10.1016/S0005-2728(00)00252-8.
- Hayashi Y., Sawa Y., Fukuyama N. et al. Leukocyte-depleted terminal blood cardioplegia provides superior myocardial protective effects in association with myocardium-derived nitric oxide and peroxynitrite production for patients undergoing prolonged aortic crossclamping for more than 120 minutes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 126. – P. 1813–1821. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)01282-0.
- Hayashi Y., Sawa Y., Ohtake S. et al. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72. – P. 571–576. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02668-6.
- Kirklin J. K., McGiffin D. C. Early complications following cardiac surgery // *Cardiovasc. Clin.* – 1987. – Vol. 17, № 3. – P. 321–343. PMID: 3555815.
- Kita T., Kume N., Minami M. et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 947. – P. 199–205. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x.
- Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu. et al. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion syndrome development and its targeted therapy. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2014, no. 3, pp. 59-67. (In Russ.) PMID: 25306686.
- Grebenchikov O.A., Filippovskaya ZH.S., Zabelina T.S. et al. Nitrotyrosine testing does not allow assessing the severity of oxidative stress and predicting early complications in the postoperative period. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2017, no. 2, pp. 77-84. (In Russ.) doi: 10.21688-1681-3472-2017-2-77-84.
- Kozlov I.A., Krichevskiy L.A., Dzybinskaya E.V. et al. The effect of sevoflurane on central and intracardiac hemodynamics. *Almanakh Anesteziologii i Reanimatologii*, 2007, no. 7, pp. 33-34. (In Russ.)
- Likhvantsev V.V., Skripkin Yu.V., Iyin Yu.V. et al. Mechanisms of action and main effects of halogenated anesthetics. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2013, no. 3, pp. 44-51. (In Russ.)
- Mescheryakov A.V., Kozlov I.A., Ruzaykina T.I. et al. Lipid peroxidation in open heart surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 1990, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.)
- Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 23-31. (In Russ.) doi 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
- Moroz V.V., Borisov K.Yu., Grebenchikov O.A. et al. Anesthetic pre-conditioning of myocardium and some biochemical markers of cardiac and coronary failure after aortocoronary bypass. *Obshchaya Reanimatologiya*, 2013, no. 5, pp. 29-35. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2013-5-29.
- Filippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Zinovkin R.A. et al. Oxidative stress and early post-operative complications in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, no. 6, pp. 13-21. (In Russ.) DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-6-13-21.
- ASA Physical Status Classification System, October 2014. Available at: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed August 20, 2020.
- Baikoussis N.G., Papakonstantinou N.A., Verra C. et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann. Cardiac Anaesth.*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 555-564. doi: 10.4103/0971-9784.166465.
- Callister M.E., Burke-Gaffney A., Quinlan G.J. et al. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury. *Thorax*, 2006, vol. 61, no. 6, pp. 521–527. doi:10.1136/thx.2005.053041.
- Du S., Zeng X., Tian J. et al. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery. *Biomarkers*, 2014, vol. 20, no. 3, pp. 206-211. doi: 10.3109/1354750X.2015.1062917.
- Edmunds L.H. Cardiopulmonary bypass after 50 years. *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, no. 16, pp. 1603–1606. doi: 10.1056/NEJMp048212.
- Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.*, 1991, no. 11, pp. 81-128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6.
- Guo-han C., Guo J., Hong X. et al. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coronary Artery Dis.*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 48-53. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835aab95.
- Hawkins C.L., Davies M.J. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2001, vol. 1504, pp. 196–219 DOI: 10.1016/S0005-2728(00)00252-8.
- Hayashi Y., Sawa Y., Fukuyama N. et al. Leukocyte-depleted terminal blood cardioplegia provides superior myocardial protective effects in association with myocardium-derived nitric oxide and peroxynitrite production for patients undergoing prolonged aortic crossclamping for more than 120 minutes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, vol. 126, pp. 1813-1821. doi: 10.1016/s0022-5223(03)01282-0.
- Hayashi Y., Sawa Y., Ohtake S. et al. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, vol. 72, pp. 571-576. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02668-6.
- Kirklin J.K., McGiffin D.C. Early complications following cardiac surgery. *Cardiovasc. Clin.*, 1987, vol. 17, no. 3, pp. 321-343. PMID: 3555815.
- Kita T., Kume N., Minami M. et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, vol. 947, pp. 199-205. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x.

21. Kokita N., Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart // *Anesthesiology*. – 1996. – Vol. 84, № 1. – P. 117–127. DOI: 10.1097/0000542-199601000-00014.
22. Lamb N. J., Gutteridge J. M., Baker C. et al. Oxidative damage to proteins of bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory distress syndrome: evidence for neutrophil-mediated hydroxylation, nitration, and chlorination // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27, № 9. – P. 1738–1744. doi: 10.1097/00003246-199909000-00007.
23. Likhvantsev V. V., Landoni G., Levikov D. I. et al. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 1221–1227. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
24. Matata B. M., Sosnowski A. W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 785–791. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01420-4.
25. Nashef S. A., Roques F., Sharples L. D. et al. EuroSCORE II // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41, № 4. – P. 734–745. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
26. Ochoa J. J., Vilchez M. J., Mataix J. et al. Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures // *J. Surg. Research*. – 2003. – Vol. 111, № 2. – P. 248–254. DOI: 10.1016/S0022-4804(03)00106-9.
27. Pagel P. S. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 1112–1134. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.
28. Piccinini A. M., Midwood K. S. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 672395 doi: 10.1155/2010/672395.
29. Quinlan G. J., Lamb N. J., Evans T. W. et al. Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 241–246. DOI: 10.1097/00003246-199602000-00010.
30. Sayin M. M., Ozatamer O., Taşöz R. et al. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89, № 2. – P. 242–246. DOI: 10.1093/bja/ae173.
31. Türker F. S., Doğan A., Ozan G. et al. Change in free radical and antioxidant enzyme levels in the patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 2. – P. 1783728. doi: 10.1155/2016/1783728.
21. Kokita N., Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology*, 1996, vol. 84, no. 1, pp. 117–127. doi: 10.1097/0000542-199601000-00014.
22. Lamb N.J., Gutteridge J.M., Baker C. et al. Oxidative damage to proteins of bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory distress syndrome: evidence for neutrophil-mediated hydroxylation, nitration, and chlorination. *Crit. Care Med.*, 1999, vol. 27, no. 9, pp. 1738–1744. doi: 10.1097/00003246-199909000-00007.
23. Likhvantsev V.V., Landoni G., Levikov D.I. et al. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2016, vol. 30, no. 5, pp. 1221–1227. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
24. Matata B.M., Sosnowski A.W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 69, pp. 785–791. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01420-4.
25. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D. et al. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, vol. 41, no. 4, pp. 734–745. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
26. Ochoa J.J., Vilchez M.J., Mataix J. et al. Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures. *J. Surg. Research*, 2003, vol. 111, no. 2, pp. 248–254. doi: 10.1016/S0022-4804(03)00106-9.
27. Pagel P.S. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1112–1134. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.029.
28. Piccinini A.M., Midwood K.S. DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm.*, 2010, vol. 2010, pp. 672395 doi: 10.1155/2010/672395.
29. Quinlan G.J., Lamb N.J., Evans T.W. et al. Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, no. 2, pp. 241–246. doi: 10.1097/00003246-199602000-00010.
30. Sayin M.M., Ozatamer O., Taşöz R. et al. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2002, vol. 89, no. 2, pp. 242–246. doi: 10.1093/bja/ae173.
31. Türker F.S., Doğan A., Ozan G. et al. Change in free radical and antioxidant enzyme levels in the patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, vol. 2, pp. 1783728. doi: 10.1155/2016/1783728.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел.: 8 (499) 674–07–09.
E-mail: moniki@monikiweb.ru

Герасименко Олег Николаевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации.
Тел.: 8 (495) 631–05–91.
E-mail: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

Скрипкин Юрий Вольдемарович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
Тел.: 8 (499) 674–07–09.
E-mail: skripkin62@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M.F. Vladimirsky Moscow
Regional Research Clinical Institute,
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.
Phone: +7 (499) 674–07–09.
Email: moniki@monikiweb.ru

Oleg N. Gerasimenko

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (495) 631–05–91.
Email: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

Yury V. Skripkin

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (499) 674–07–09.
Email: skripkin62@gmail.com

Овезов Алексей Мурадович

доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующий отделением анестезиологии (наука), заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

Тел.: 8 (495) 631-05-91.

E-mail: amolex@mail.ru

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, с. 2.

Тел.: 8 (495) 694-27-08.

E-mail: niior@fnkcr.ru

Гребенчиков Олег Александрович

доктор медицинских наук, заведующий лабораторией органопroteкции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии.

Тел.: 8 (495) 641-30-06.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Онищенко Ольга Романовна

кандидат психологических наук,
проректор ИВДПО.

E-mail: oniolga@yandex.ru

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель руководителя НИИ общей реаниматологии.

Тел.: 8 (495) 641-30-06.

E-mail: lik0704@gmail.com

Aleksey M. Ovezov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Senior Researcher,
Head of Anesthesiology Unit (Research),
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone: +7 (495) 631-05-91.

Email: amolex@mail.ru

Federal Research Clinical Center of Reanimatology
and Rehabilitation,
25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.

Phone: +7 (495) 694-27-08.

Email: niior@fnkcr.ru

Oleg A. Grebenchikov

Doctor of Medical Sciences,
Head of the Laboratory for Organ Protection in Critical States,
General Reanimatology Research Institute.

Phone: +7 (495) 641-30-06.

Email: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Olga R. Onischenko

Candidate of Psychological Sciences, Pro-Rector of Institute of
Higher Professional Education and Professional Development.

Email: oniolga@yandex.ru

Valeriy V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Head of General Reanimatology Research Institute.

Phone: +7 (495) 641-30-06.

Email: lik0704@gmail.com



Новый метод оценки дыхательных путей и выбора метода интубации трахеи у пациентов с ожогами лица и шеи при плановых оперативных вмешательствах

А. В. КОРНЕЕВ, С. А. ОРУДЖЕВА, А. Н. КУДРЯВЦЕВ, А. А. ПОНОМАРЕВ

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

У пациентов с ожогами лица и шеи высока вероятность развития проблемы непредсказуемых трудных дыхательных путей, что вызывает необходимость уточнения подходов к их предоперационному прогнозированию.

Цель: разработка метода оценки дыхательных путей у пациентов с ожогами лица и шеи, способного улучшить результаты интубации трахеи путем снижения частоты возникновения ситуации непредсказуемых трудных дыхательных путей.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе ретроспективных (42 пациента) и проспективных (42 пациента) данных. На ретроспективном этапе всем пациентам перед операцией проводили оценку дыхательных путей по шкале El-Ganzouri. По результатам разработана совокупная оценочная шкала, эффективность которой оценена при проспективном наборе материала.

Результаты. Площадь под кривой ROC при использовании шкалы El-Ganzouri составила 0,67 ($p = 0,027$). Значения чувствительности, специфичности, положительного предсказательного потенциала и отрицательного предсказательного потенциала составляли 100; 37; 45,2; 100% соответственно. Оценка разработанной совокупной оценочной шкалы: площадь под кривой ROC составила 0,96 ($p \leq 0,05$). Значения чувствительности, специфичности, положительного предсказательного потенциала и отрицательного предсказательного потенциала оставляли 90,9; 100; 100; 96,8% соответственно.

Вывод. Разработанная совокупная оценочная шкала обладает лучшим предсказательным потенциалом для оценки дыхательных путей у пациентов с ожогами лица и шеи, чем традиционные подходы.

Ключевые слова: интубация, трудная ларингоскопия, трудные дыхательные пути, ожоги лица и шеи, совокупная оценочная шкала

Для цитирования: Корнеев А. В., Оруджева С. А., Кудрявцев А. Н., Пономарев А. А. Новый метод оценки дыхательных путей и выбора метода интубации трахеи у пациентов с ожогами лица и шеи при плановых оперативных вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 15-21. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-15-21

A new method of assessing airways and selecting the method of tracheal intubation in patients with burns of face and neck during planned surgery

A. V. KORNEEV, S. A. ORUDZHEVA, A. N. KUDRYAVTSEV, A. A. PONOMAREV

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Patients with burns of the face and neck are more likely to develop unpredictable difficult airways, thus it is necessary to refine approaches to preoperative prediction of such a condition.

The objective: develop a method for airway assessment in patients with burns of the face and neck that can improve the results of tracheal intubation by reducing the incidence of unpredictable difficult airways.

Subjects and methods. This study was based on analysis of retrospective (42 patients) and prospective (42 patients) data. At the retrospective stage, before surgery all of the patients had their airways assessed as per El-Ganzouri scale. Based on the results, a cumulative rating scale (CRS) was developed, which effectiveness was assessed by prospective data.

Results. The area under the ROC curve was 0.67 ($p = 0.027$). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value made 100%, 37%, 45.2%, and 100% accordingly. The assessment of the newly developed CRS: the area under ROC curve was 0.96 ($p \leq 0.05$). Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value made 90.9, 100, 100, and 96.8% accordingly.

Conclusion: The developed cumulative rating scale (CRS) has a better predictive potential for assessing the airways in patients with burns of face and neck versus traditional approaches.

Key words: intubation, difficult laryngoscopy, difficult airways, burns of face and neck, the cumulative rating scale

For citations: Korneev A.V., Orudzheva S.A., Kudryavtsev A.N., Ponomarev A.A. A new method of assessing airways and selecting the method of tracheal intubation in patients with burns of face and neck during planned surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 15-21. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-15-21

Для корреспонденции:

Корнеев Александр Викторович
E-mail: mdkorneev@gmail.com

Correspondence:

Aleksandr V. Korneev
Email: mdkorneev@gmail.com

Лечение пострадавших от ожогов – комплексный, непрерывный и последовательный многоэтапный процесс, направленный на восстановление кожных покровов, профилактику и лечение осложнений. Ключевым методом лечения глубоких ожогов III степени является хирургическое восстановление целостности кожного покрова в зонах глубокого

поражения [1]. Общая комбинированная анестезия с искусственной вентиляцией легких является оптимальным методом анестезиологического обеспечения хирургического этапа лечения тяжело-обожженных, при этом оротрахеальная интубация – золотой стандарт обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациенты с ожоговой травмой лица

и шеи имеют ряд особенностей, специфичных только для пациентов этой категории, что значительно повышает риск трудной интубации трахеи, который, по данным исследований, превышает среднестатистические показатели в 3–4 раза и достигает 15% [8]. Выраженный болевой синдром, фиксированное положение головы и шеи пациента, наличие повязок в области ожоговой раны и ее состояние являются типичными клиническими характеристиками, ответственными за вероятные трудности при выполнении прямой ларингоскопии и установке интубационной трубки [5]. В течение всего периода лечения пострадавших с ожогами наблюдается динамическое изменение состояния ран. За время наблюдения рана может быть представлена ожоговым струпом разной толщины, гранулирующей поверхностью или выраженными рубцовыми деформациями. Все это влияет на предоперационную оценку трудных дыхательных путей, поскольку делает невозможным выявление анатомических ориентиров и предикторов адекватности выполнения прямой ларингоскопии. Пациенты с трудными дыхательными путями с невозможностью их адекватной предоперационной оценки имеют высокий риск развития ситуации «не могу вентилировать, не могу интубировать». Вследствие этого повышается необходимость применения алгоритма трудных дыхательных путей [2]. Как известно, неоднократные попытки интубации трахеи увеличивают количество осложнений [13]. При этом у пациентов с ожогами лица и шеи, учитывая особенности этой группы, следование разработанному алгоритму сопряжено с высоким риском. Так, дыхание через лицевую маску является крайне затруднительной процедурой у таких пациентов, и связано это с наличием ожогового поражения в области лица и невозможностью адекватной герметизации. Использование надгортанных устройств (как части алгоритма) сопряжено с высоким риском их дислокации у пациентов с ожогами лица и шеи, поэтому их применение, к сожалению, не исключает ситуации «не могу вентилировать, не могу интубировать» [12]. Использование деполяризующих миорелаксантов у пациентов с ожогами запрещено из-за высокого риска развития гиперкалиемии [11]. Применение недеполяризующих релаксантов также имеет ряд особенностей, поскольку существуют фармакодинамические отличия у пациентов данной категории по сравнению с общей популяцией [9, 10]. Крикотиреотомия у пациентов с ожогами шеи изначально является трудновыполнимой манипуляцией вследствие выраженного отека области поражения. Если ожоговая поверхность представлена рубцовой деформацией, то выполнение крикотиреотомии практически невозможно вследствие отсутствия анатомических ориентиров.

Таким образом, пострадавшие с расположением ожоговых ран в области лица и шеи составляют особую группу больных с крайне высоким риском трудной интубации трахеи. В настоящий момент

применение стандартных протоколов обеспечения проходимости дыхательных путей для проведения искусственной вентиляции легких у данных пациентов является трудновыполнимой задачей, поэтому разработка метода оценки дыхательных путей для этой группы пациентов рассматривается как актуальная задача анестезиологии и реаниматологии.

Цель исследования: разработка метода оценки дыхательных путей у пациентов с ожогами лица и шеи, способного улучшить результаты интубации трахеи путем снижения частоты возникновения ситуации непредсказуемых трудных дыхательных путей.

Материалы и методы

Работа выполнялась на базе ожогового центра НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского с 2017 по 2020 г. и состояла из двух этапов: ретроспективного (этап 1) и проспективного (этап 2).

Этап 1. В ретроспективное исследование включено 42 пациента, проходивших лечение в отделении анестезиологии-реанимации ожогового центра НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского. Данные взяты из историй болезни пациентов. В ходе анализа получена информация о наличии наиболее весомых клинических критериев непредсказуемой трудной интубации у больных этой категории, сформулирован подход интегральной оценки данного риска при плановом анестезиологическом пособии. По итогам проведенного исследования разработана программа проспективного этапа.

Этап 2. Выполнено проспективное обсервационное клиническое исследование у 42 пациентов, прошедших лечение в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в отделении анестезиологии и реанимации ожогового центра за 2019 г. по поводу термического поражения. После оформления информированного согласия пациенты включались в исследование.

С учетом данных ретроспективного этапа сформулированы следующие критерии включения: наличие термической травмы головы, шеи; необходимость оперативного лечения.

Критериями невключения являлись: наличие дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции; тяжесть состояния больного по ASA 4 и более.

В соответствии с дизайном исследования пациенты в двух группах стандартизированы между собой по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Существенных различий как по демографическим (табл. 1), так и по эпидемиологическим (табл. 2) показателям не было.

Как на этапе оценки ретроспективной группы, так и на проспективном этапе анестезиологическое обеспечение осуществляла одна и та же бригада. Анестезиологическое обеспечение в обеих группах было одинаковым. При поступлении в операционную или перевязочную всем пациентам проводили

Таблица 1. Демографические показатели пациентов в исследуемых группах

Table 1. Demographic data of the patients in the studied groups

Показатели		Ретроспективная группа, n = 42	Проспективная группа, n = 42
ИМТ	Медиана (25–75%)	25,87 (23,03–31,14)	26,28 (23,19–28,04)
Возраст	Медиана (25–75%)	38,5 (31–55)	46,50 (31–53)

Таблица 2. Эпидемиологические показатели ожоговой травмы у пациентов в исследовании

Table 2. Epidemiological rates of burn injury in the patients enrolled in the study

Признак		Ретроспективная группа, n = 42		Проспективная группа, n = 42	
Пол	м	28	66,67%	29	69,05%
	ж	14	33,33%	13	30,95%
Глубина поражения 1		11	26,19%	14	33,33%
Глубина поражения 2		18	42,86%	17	40,48%
Глубина поражения 3		13	30,95%	11	26,19%
Поражение лица		3	7,14%	3	7,14%
Поражение шеи		2	4,76%	4	9,53%
Поражение лица и шеи		37	88,10%	35	83,33%
Термоингаляционная травма до 1-й ст.		34	80,95%	35	83,33%
Термоингаляционная травма 2–3-й ст.		8	19,05%	7	16,67%
Рубцовая деформация		11	26,19%	8	19,05%
Грануляционная ткань		16	38,10%	12	28,57%
Ожоговый струп		15	35,71%	22	52,38%

стандартный анестезиологический мониторинг, а перед вводимой анестезией – преоксигенацию до достижения $SpO_2 \geq 97\%$. Вводную анестезию в обеих группах осуществляли введением растворов пропофола (2,0–2,5 мг/кг), фентанила (3–5 мкг/кг массы тела), рокурония бромида (0,6–1,2 мг/кг массы тела). Дополнительные методы оценки трудных дыхательных путей также не требовали введения дополнительных доз обезболивающих и седативных препаратов при проведении плановой перевязки. Стандартную премедикацию не проводили. Препараты для коррекции сопутствующих заболеваний оставались в полном объеме.

На проспективном этапе выполнен анализ 42 историй болезни. Оценен предсказательный потенциал шкалы El-Ganzouri (табл. 3). Соотнесены и проанализированы случаи непредсказуемых трудных дыхательных путей и набранных баллов по шкале El-Ganzouri у пациентов с ожогами лица и шеи. Данный метод обследования применяется в отделении с 2016 г. как основной. Шкала валидирована для оценки дыхательных путей у пациентов с наличием факторов риска [4].

Исследование критериев по шкале El-Ganzouri проводили в условиях, отличных от классической оценки. В связи с тяжестью состояния и особенностью ведения пациентов с обширными ожогами все больные оценивались в горизонтальном положении. Измерение показателей проводили поверх повязок, а также при максимальном диапазоне движения в условиях выраженного болевого синдрома (рис. 1).

Анализ результатов интубации трахеи на ретроспективном этапе позволил разделить пациентов на

Таблица 3. Шкала оценки дыхательных путей El-Ganzouri

Table 3. El-Ganzouri score for airway assessment

Открытие рта	Баллы
• > 4	0
• < 4	1
Тиреоментальное расстояние	
• > 6,5 см	0
• 6,0–6,5 см	1
• < 6,0 см	2
Класс по Маллампати	
• I	0
• II	1
• III	2
Подвижность шеи	
• > 90	0
• 80–90	1
• < 80	2
Возможность выдвижения нижней челюсти	
• Да	0
• Нет	1
Масса тела	
• < 90	0
• 90–110	1
• > 110	2
Трудная интубация в анамнезе	
• Нет	0
• Недостоверно	1
• Определенно	2

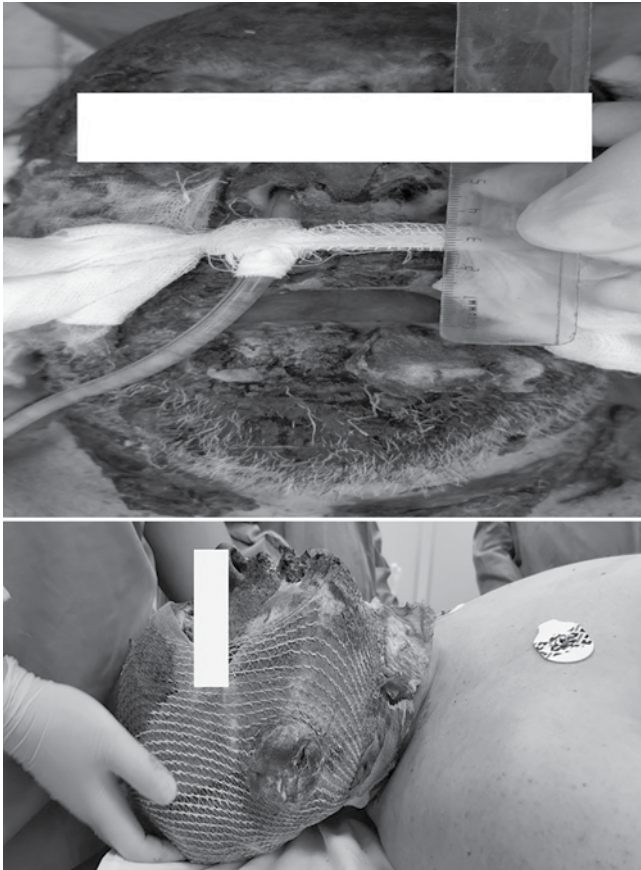


Рис. 1. Укладка и измерение показателей
Fig. 1. Placement and measurement of rates

три группы: пациенты с классической интубацией трахеи, пациенты с эндоскопически ассистированной интубацией трахеи в сознании и пациенты с непредсказуемыми трудными дыхательными путями. Выделены основные факторы, влияющие на оценку трудных дыхательных путей, такие как боль, наличие повязки, рубцовые изменения ожоговой поверхности.

С целью исключения влияния факторов, свойственных пациентам с термическим поражением, на втором этапе предложен двухэтапный метод оценки дыхательных путей. Сначала пациенту во время плановой перевязки в условиях седации (раствор пропофола 1,5–2 мг/кг) с достаточным обезболиванием (раствор фентанила 3–5 мкг/кг) выполняли снятие повязки с пораженной поверхности. При сохранявшемся спонтанном дыхании проводили оценку по шкале El-Ganzourі. Во время оценки анестезиолог мануально выполнял действия, необходимые для оценки параметров по шкале El-Ganzourі. Сразу после оценки по шкале El-Ganzourі пациенту выполняли прямую ларингоскопию с оценкой гортани по шкале Кормака – Лехана. Методика проведения прямой ларингоскопии стандартная, без выраженной тракции надгортанника, с предварительным обезболиванием гортаноглотки раствором лидокаина (спрей). Если возникало кратковременное апноэ, проводили вентиляцию с помощью лицевой маски. Однако хочется отметить, что стандартные

дозы анестетиков и опиоидных анальгетиков у пациентов с ожогами недостаточны для того, чтобы вызвать апноэ [7]. При исследовании не отмечено значимых эпизодов апноэ со снижением $SpO_2 \leq 96\%$.

С целью снижения риска анестезию проводил наиболее опытный анестезиолог, операционная была оборудована всем необходимым оборудованием для поддержания проходимости дыхательных путей, был возможен вызов второго врача, а также эндоскопической службы.

Оценку гортаноглотки по шкале Кормака – Лехана проводили по классической методике. На основании анализа данных, полученных на ретроспективном этапе, предложена ее балльная градация (табл. 4).

Таблица 4. Шкала Кормака – Лехана с присвоенными баллами

Table 4. Cormack-Lehane scores

Степень	1	2	3	4
Баллы	0	2	4	7

Для оценки возможной трудной интубации трахеи разработана совокупная оценочная шкала, которая включала суммацию баллов по шкале El-Ganzourі в условиях седации и по шкале Кормака – Лехана. При наборе определенных баллов выбирался один из методов интубации трахеи (табл. 5).

Таблица 5. Выбор метода интубации трахей в зависимости от баллов

Table 5. The choice of the tracheal intubation method depending on the number of scores

Метод	Классическая	Видеоларингоскопия	Интубация в сознании
Баллы	0–6	7–10	Более 10

Через 24–78 ч после перевязки пациент поступал в операционную для проведения оперативного вмешательства в условиях общей комбинированной анестезии. Для проведения видеоларингоскопии использовали Karl Storz C-MAC 8401 с отдельно вынесенным монитором, а также видеоларингоскоп Airtraq Avant.

Статистический анализ. Для хранения данных использовали программу Microsoft Access, для статистической обработки – программу Statistica 10.0 (StatSoft, США). ROC-AUC анализ проведен на открытом интернет-ресурсе <http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/> от 13.03.2020 г.

Результаты

Результаты расчета на ретроспективном этапе предсказательного потенциала шкалы El-Ganzourі методом построения ROC-кривой с площадью под кривой представлены на рис. 2. Их анализ показал, что у пациентов с ожогами лица и шеи метод

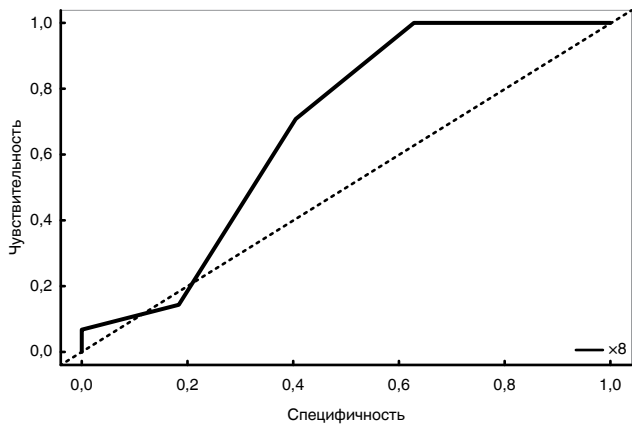


Рис. 2. ROC-кривая для шкалы El-Ganzouri в отношении выявления трудных дыхательных путей у пациентов с ожогами лица и шеи
Fig. 2. El-Ganzouri ROC curve for difficult airways in patients with face and neck burns

оценки дыхательных путей при помощи шкалы El-Ganzouri не является эталонным. Оптимальное значение отсечения – 6 баллов. Площадь под кривой ROC составила 0,67 ($p = 0,027$). Значения чувствительности, специфичности, положительного предсказательного значения и отрицательного предсказательного значения составляли 100; 37; 45,2; 100% соответственно. С целью оценки влияния таких факторов, как боль и наличие перевязочного материала, на проспективном этапе выполнена оценка дыхательных путей с помощью шкалы El-Ganzouri в условиях адекватного обезболивания и седации (рис. 3). На этом этапе исследования получены данные, которые превосходили результаты ретроспективной группы и были схожими с оценкой дыхательных путей в общей популяции пациентов. Оптимальное значение отсечения в группе составило 5 баллов. Площадь под кривой ROC составила

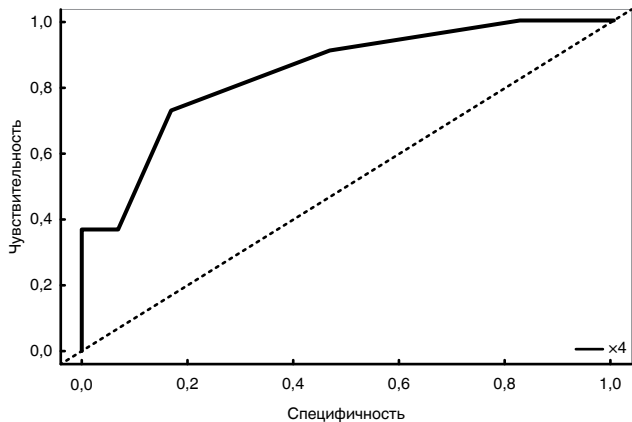


Рис. 3. ROC-кривая для шкалы El-Ganzouri в условиях седации и обезболивания в отношении выявления трудных дыхательных путей у пациентов с ожогами лица и шеи
Fig. 3. ROC curve for El-Ganzouri score during sedation and pain relief for detection of difficult airways in patients with face and neck burns

0,84 ($p \leq 0,05$). Значения чувствительности, специфичности, положительного предсказательного потенциала и отрицательного предсказательного потенциала составляли 72,7; 83,3; 61,5; 89,3% соответственно.

На последнем этапе исследования проанализированы результаты выявления трудных дыхательных путей, а также адекватного выбора метода интубации трахеи с помощью предложенной совокупной оценочной шкалы. К баллам, полученным при оценке дыхательных путей с помощью шкалы El-Ganzouri в условиях перевязки и обезболивания, прибавлены баллы, полученные при выполнении прямой ларингоскопии во время перевязки. Проведен ROC-анализ. Оптимальное значение отсечения в группе составило 7. Площадь под кривой ROC – 0,96 ($p \leq 0,05$). Значения чувствительности, специфичности, положительного предсказательного потенциала и отрицательного предсказательного потенциала составляли 90,9; 100; 100; 96,8% соответственно.

Обсуждение

Проблема трудных дыхательных путей является одной из самых значимых в практике врача – анестезиолога-реаниматолога. Возможность предсказывать трудные дыхательные пути и, исходя из этого, выбирать адекватный план или метод обеспечения проходимости дыхательных путей является одной из важнейших задач врача – анестезиолога-реаниматолога. На сегодняшний день разработаны методы интубации пациентов с острым ожоговым поражением [3]. В таких случаях показана ранняя интубация трахеи и золотым стандартом является эндоскопически ассистированная интубация трахеи.

Пациенты с ожоговой травмой лица и шеи занимают особое положение в структуре пациентов, которым необходима интубация трахеи как по экстренным показаниям, так и при плановых оперативных вмешательствах, которые могут выполняться им неоднократно. Однако на сегодня специализированные методы оценки дыхательных путей для таких пациентов не разработаны и не регламентированы. Существующие и зарекомендовавшие себя методы оценки дыхательных путей в стандартной когорте пациентов показали свою низкую эффективность. R. M. Corso et al. провели метаанализ работ по определению трудных дыхательных путей с использованием шкалы El-Ganzouri. В метаанализ включено 2 747 случаев [6]. Выявлено, что площадь под кривой ROC для трудной интубации трахеи составила 0,77 (95%-ный ДИ 0,74–0,80). Оптимальное значение отсечения составляло 3 балла, при этом значения чувствительности, специфичности, положительного предсказательного значения и отрицательного предсказательного значения – 64,1; 81,4; 36,1; 92,4% соответственно. Выраженный болевой симптом, наличие повязок, деформации кожи и подлежащих тканей в области поражения делают

невозможным проведение адекватной оценки дыхательных путей у пациентов данной категории. При этом хочется отметить, что следование алгоритму при непредсказуемых трудных дыхательных путях также сопряжено с большими проблемами и возможными осложнениями в виде ситуации «не могу вентилировать, не могу интубировать» [5]. В нашем исследовании на ретроспективном этапе также показана недостаточная информативность шкалы El-Ganzouri.

Напротив, разработанный нами метод оценки дыхательных путей у пациентов с ожоговой травмой лица и шеи показал свою высокую эффективность. Совокупная оценочная шкала позволяет нивелировать особенности ожоговых пациентов, такие как боль и наличие повязки. Кроме этого, появляется возможность оценить физиологические особенности движения суставов лица и шеи, поскольку оценка проводится в условиях анестезии, но по стандартной методике (шкала El-Ganzouri). Возможность проведения прямой ларингоскопии с оценкой по шкале Кормака – Лехана в предоперационном периоде в условиях анестезии с сохраненным спонтанным дыханием позволяет значительно повысить предсказательный потенциал.

Разработанная нами балльная градация шкалы Кормака – Лехана обеспечила возможность ранжировать по баллам методы интубации трахеи, со

сложением баллов при оценке по шкале El-Ganzouri и по шкале Кормака – Лехана. Применение данной методики в нашем отделении позволило снизить процент непредсказуемых трудных дыхательных путей с 20 до 4,7%.

Выводы

1. При прогнозировании трудных дыхательных путей у пациентов с ожогами лица и шеи с помощью шкалы El-Ganzouri площадь под кривой ROC составила 0,67 ($p = 0,027$). Значения чувствительности, специфичности, а также положительного предсказательного потенциала и отрицательного предсказательного потенциала составляли 100; 37; 45,2; 100% соответственно.

2. При использовании совокупной оценочной шкалы площадь под кривой ROC составила 0,96 ($p < 0,05$). Значения чувствительности, специфичности, положительного предсказательного потенциала и отрицательного предсказательного потенциала – 90,9; 100; 96,8% соответственно.

Данные результаты показывают значительно лучший предсказательный потенциал разработанной совокупной оценочной шкалы по сравнению с классическим методом оценки трудных дыхательных путей с использованием шкалы El-Ganzouri у пациентов с ожогами лица и шеи.

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. Алексеев А. А. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей: Клинические рекомендации. – М., 2017. – 115 с. <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Natsional-ny-e-klinicheskije-rekomendatsii-po-ozhogam-20171.pdf>.
2. Андреев А. А., Долбнева Е. Л., Стамов В. И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов России (второй пересмотр, 2018 г.) // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – Т. 2. – С. 7–31. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-7-31.
3. Диагностика и лечение ингаляционной травмы у пострадавших с многофакторными поражениями. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Всероссийской общественной организации «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – № 2. – С. 60–63. http://dc1395.bur.sibhost.ru/minzdrav/docs/ingal_travma.pdf.
4. Климов А. А., Малахова А. А., Камнев С. А., Субботин В. В. Использование прогностической шкалы El-Ganzouri в оценке трудных дыхательных путей у пациентов с ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – № 2. – С. 38–44. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-38-44.
5. Корнеев А. В., Оруджева С. А., Кудрявцев А. Н. Особенности трудных дыхательных путей у пациентов с ожогами лица и шеи // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 67–73. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-67-73>.
6. Corso R. M., Cattano D., Buccioli M. Post analysis simulated correlation of the El-Ganzouri airway difficulty score with difficult airway // Revista Brasileira de Anestesiologia. – 2016. – Vol. 66, № 3. – P. 298–303. DOI: 10.1016/j.bjan.2016.02.007.
7. Emery M. A., Bates M. S., Wellman P. J. et al. Burn injury decreases the antinociceptive effects of opioids // Behavioural Pharmacology. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 285–293. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000286.

REFERENCES

1. Alekseev A.A. *Ozhogi termicheskiye i khimicheskiye. Ozhogi solnechnyye. Ozhogi dykhatelnykh putey: Klinicheskiye rekomendatsii.* [Thermal and chemical burns. Solar burns. Respiratory tract burns: clinical guidelines]. Moscow, 2017, 115 p. <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Natsional-ny-e-klinicheskije-rekomendatsii-po-ozhogam-20171.pdf>.
2. Andreenko A.A., Dolbneva E.L., Stamov V.I. Provision of patency of airways in in-patient unit. Clinical guidelines by the Russian Association of Anesthesiologists and Reanimatologists (2nd Revision, 2018). *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, vol. 2, pp. 7–31. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-7-31.
3. Diagnostics and treatment of inhalation trauma in those with multiple injuries. Recommendations of the Russian Association of Anesthesiologists and Reanimatologists and All-Russian Organization, Association of Combustologists "World without Burns". *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2013, no. 2, pp. 60–63. (In Russ.) http://dc1395.bur.sibhost.ru/minzdrav/docs/ingal_travma.pdf.
4. Klimov A.A., Malakhova A.A., Kamnev S.A., Subbotin V.V. Use of predictive score of El-Ganzouri in evaluation of difficult airway in obese patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, no. 2, pp. 38–44. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-38-44.
5. Korneev A.V., Orudzheva S.A., Kudryavtsev A.N. Specific features of difficult airways in patients with face and neck burns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 6, pp. 67–73 (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-67-73>.
6. Corso R.M., Cattano D., Buccioli M. Post analysis simulated correlation of the El-Ganzouri airway difficulty score with difficult airway. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2016, vol. 66, no. 3, pp. 298–303. doi: 10.1016/j.bjan.2016.02.007.
7. Emery M.A., Bates M.S., Wellman P.J. et al. Burn injury decreases the antinociceptive effects of opioids. *Behavioural Pharmacology*, 2017, vol. 28, no. 4, pp. 285–293. doi: 10.1097/FBP.0000000000000286.

8. Esnault P., Prunet B., Cotte J. Tracheal intubation difficulties in the setting of face and neck burns: myth or reality? // *Amer. J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 32, № 10. – P. 1174–1178. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.07.014>.
9. Han T. H., Martyn J. A. J. Onset and effectiveness of rocuronium for rapid onset of paralysis in patients with major burns: priming or large bolus // *Brit. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 55–60. DOI: 10.1093/bja/aen332.
10. Martyn J., Goldhill D. R., Goudsouzian N. G. Clinical pharmacology of muscle relaxants in patients with burns // *J. Clin. Pharmacology.* – 1986. – Vol. 26, № 8. – P. 680–685. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02972.x.
11. Martyn J. A. J., Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states etiologic factors and molecular mechanisms // *Anesthesiology: J. Am. Society of Anesthesiologists.* – 2006. – Vol. 104, № 1. – P. 158–169. DOI: 10.1097/00000542-200601000-00022.
12. Prakash S., Mullick P. Airway management in patients with burn contractures of the neck // *Burns.* – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 1627–1635. DOI: 10.1016/j.burns.2015.03.011.
13. Natt B. S., Malo J., Hypes C. D. et al. Strategies to improve first attempt success at intubation in critically ill patients // *BJA: Brit. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 117, № 1. – P. i60–i68. DOI: 10.1093/bja/aew061.
8. Esnault P., Prunet B., Cotte J. Tracheal intubation difficulties in the setting of face and neck burns: myth or reality? *Amer. J. Emerg. Med.*, 2014, vol. 32, no. 10, pp. 1174–1178. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.07.014>.
9. Han T.H., Martyn J.A.J. Onset and effectiveness of rocuronium for rapid onset of paralysis in patients with major burns: priming or large bolus. *Brit. J. Anaesth.*, 2008, vol. 102, no. 1, pp. 55–60. doi: 10.1093/bja/aen332.
10. Martyn J., Goldhill D.R., Goudsouzian N.G. Clinical pharmacology of muscle relaxants in patients with burns. *J. Clin. Pharmacology*, 1986, vol. 26, no. 8, pp. 680–685. doi: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02972.x.
11. Martyn J.A.J., Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology: J. Am. Society of Anesthesiologists*, 2006, vol. 104, no. 1, pp. 158–169. doi: 10.1097/00000542-200601000-00022.
12. Prakash S., Mullick P. Airway management in patients with burn contractures of the neck. *Burns*, 2015, vol. 41, no. 8, pp. 1627–1635. doi: 10.1016/j.burns.2015.03.011.
13. Natt B.S., Malo J., Hypes C.D. et al. Strategies to improve first attempt success at intubation in critically ill patients. *BJA: Brit. J. Anaesth.*, 2016, vol. 117, no. 1, pp. i60–i68. doi: 10.1093/bja/aew061.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» МЗ РФ,
117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
Тел.: +7 (499) 236–14–26.

Корнеев Александр Викторович
врач – анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: mdkorneev@gmail.com

Оруджева Саида Алияровна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела анестезиологии-реанимации.
Тел.: +7 (499) 237–65–14.

Кудрявцев Антон Николаевич
кандидат медицинских наук,
врач – анестезиолог-реаниматолог.

Пономарев Анатолий Андреевич
врач – анестезиолог-реаниматолог.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery,
27, Bolshaya Serpukhovskaya St.,
Moscow, 117997.
Phone: +7 (499) 236–14–26.

Aleksandr V. Korneev
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: mdkorneev@gmail.com

Saida A. Orudzheva
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (499) 237–65–14.

Anton N. Kudryavtsev
Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.

Anatoliy A. Ponomarev
Anesthesiologist and Emergency Physician.



Эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, С. Б. ДАЛЬЖИНОВА^{1,2}, К. В. ПШЕНИСНОВ¹, И. В. АЛЕКСАНДРОВИЧ³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

²Республиканский перинатальный центр Республики Бурятия, г. Улан-Удэ, РФ

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Неинвазивная вентиляция позволяет обеспечить адекватный газообмен, сводя к минимуму легочные и экстрапульмональные осложнения.

Цель: оценить эффективность режимов NIPPV (Nasal intermittent positive pressure ventilation – назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением) и NHFOV (Nasal high-frequency oscillatory ventilation – неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция) у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование 88 недоношенных новорожденных с массой тела 1 405 (1 085–1 760) г и сроком гестации 31 (29–32) неделя. У детей 1-й группы применяли режим NIPPV, а 2-й – NHFOV. Дети каждой из групп разделены на подгруппы: 1-я подгруппа – новорожденные со сроком гестации 30–32 недели, 2-я подгруппа – 26–29 недель.

Результаты. Потребность в традиционной искусственной вентиляции легких была значимо больше в группе NIPPV (15 детей), в группе NHFOV – 2 ребенка ($p = 0,001$). В этой же подгруппе выявлены статистически значимые различия по частоте развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) и внутрижелудочковых кровоизлияний ($p < 0,05$). В частности, в группе NIPPV БЛД зарегистрирована в 33,3% случаев, тогда как в группе NHFOV – в 3,7% ($p = 0,001$). У детей со сроком гестации 26–29 недель отмечены противоположные результаты. Ретинопатия недоношенных выявлена у 80% (12) детей, находившихся на NHFOV, и у 12,5% (2) детей, получавших NIPPV ($p = 0,001$). Также выявлены статистически значимые различия по частоте формирования БЛД: в 1-й группе – 9 случаев, во 2-й – 13 ($p = 0,04$).

Заключение. Применение NIPPV как стартового метода респираторной поддержки показано у детей со сроком гестации 26–29 недель, а у новорожденных со сроком гестации 30–32 недели высокоэффективным является использование NHFOV.

Ключевые слова: неинвазивная респираторная поддержка, срок гестации, NIPPV, NHFOV, неинвазивная вентиляция

Для цитирования: Александрович Ю. С., Дальжинова С. Б., Пшениснов К. В., Александрович И. В. Эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 22–30. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-22-30

The efficacy of various modes of non-invasive ventilation in newborns in the delivery room depending on the gestation age

YU. S. ALEKSANDROVICH¹, S. B. DALZHINOVA^{1,2}, K. V. PSHENISNOV¹, I. V. ALEKSANDROVICH³

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

²Republican Perinatal Center of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Russia

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

ABSTRACT

Non-invasive ventilation provides adequate gas exchange minimizing pulmonary and extrapulmonary complications.

The objective: to evaluate the effectiveness of NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation) and NHFOV (nasal high-frequency oscillatory ventilation) modes in newborns in the delivery room depending on the gestation period.

Subjects and methods. A prospective randomized study included 88 premature newborns with the body mass of 1,405 (1,085–1,760) gr. and gestation period 31 (29–32) weeks. In children of the first group, the NIPPV mode was used, and in the second group – NHFOV. Children of each group were divided into subgroups: subgroup 1 consisted of newborns with a gestation period of 30–32 weeks, subgroup 2 – 26–29 weeks.

Results. The need for the traditional ventilator was significantly greater in the group of NIPPV – 15 children, compared to the group of NHFOV – 2 children ($p = 0,001$). In the same subgroup, statistically significant differences were found in the frequency of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and intraventricular hemorrhage (IVH) ($p < 0,05$). In particular, in the NIPPV group, BPD was registered in 33.3% of cases, while in the NHFOV group – 3.7% ($p = 0,001$). In children a gestation period of 26–29 weeks, the opposite results were noted. Retinopathy of prematurity was detected in 80% (12) of children on NHFOV and 12.5% (2) who received NIPPV ($p = 0,001$). There were also statistically significant differences in the frequency of BPD formation – 9 cases in the first group, 13 cases in the second group ($p = 0,04$).

Conclusion. The use of NIPPV as a starting method of respiratory support is indicated to newborns with the gestation age of 26–29 weeks, and while in newborns with the gestation period of 30–32 weeks, the use of NHFOV is highly effective.

Key words: non-invasive respiratory support, gestational age, NIPPV, NHFOV, non-invasive ventilation

For citations: Aleksandrovich Yu. S., Dalzhinova S. B., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich I. V. The efficacy of various modes of non-invasive ventilation in newborns in the delivery room depending on the gestation age. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 22–30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-22-30

Для корреспонденции:
Александрович Юрий Станиславович
E-mail: jalex1963@mail.ru

Correspondence:
Yury S. Aleksandrovich
Email: jalex1963@mail.ru

Неинвазивная респираторная поддержка является простым и эффективным методом лечения дыхательной недостаточности у новорожденных с сохраненной спонтанной дыхательной активностью. Создаваемое с помощью этого метода постоянное положительное давление предотвращает коллапсирование альвеол, увеличивает функциональную остаточную емкость легких и снижает работу дыхания [1–5, 14].

Однако до настоящего времени окончательно не решен вопрос выбора конкретного режима неинвазивной вентиляции. С одной стороны, исследования, в которых анализировалась назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением и с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, демонстрировали положительные исходы интенсивной терапии дыхательной недостаточности [5–7, 10, 12, 15], с другой – не получено значительной разницы в смертности или заболеваемости бронхолегочной дисплазией (БЛД) новорожденных, которым создают постоянное положительное давление в дыхательных путях или получающих другие режимы неинвазивной вентиляции в более широкой исследуемой популяции [9]. Кроме того, появились доказательства эффективности неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции у новорожденных детей за счет повышения оксигенации и элиминации углекислого газа, снижения работы дыхания, нормализации биомеханики дыхания на фоне уменьшения аэродинамического сопротивления дыхательных путей и более полного раскрытия альвеол [8].

В связи с этим интерес представляет поиск оптимальной методики неинвазивной вентиляции и ее безопасных параметров при лечении респираторного дистресса у различных групп недоношенных детей с первых минут жизни.

Цель исследования: оценить эффективность режимов NIPPV (Nasal intermittent positive pressure ventilation – назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением) и NHFOV (Nasal high-frequency oscillatory ventilation – неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция) у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование на базе ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» Минздрава Республики Бурятия.

Критерии включения: недоношенные новорожденные со сроком гестации 26–32 недели, нуждающиеся в респираторной поддержке сразу после рождения.

Критерии исключения:

- 1. Асфиксия в родах тяжелой степени, оценка по шкале Апгар на 5-й мин менее 3 баллов.
- 2. Врожденные пороки развития дыхательной системы.
- 3. Интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в родильном зале, что определялось как потребность в FiO₂ более 0,4 для целевого SpO₂ 90–94% после введения сурфактанта, стойкий респираторный ацидоз (pH ≤ 7,20; PCO₂ ≥ 65 мм рт. ст.), прогрессирующий респираторный дистресс (оценка по шкале Сильвермана ≥ 6 баллов).

Обследовано 88 недоношенных новорожденных с массой тела 1 405 (1 085–1 760) г и сроком гестации 31 (29–32) неделя. В зависимости от метода респираторной поддержки, примененного в родильном зале, исследуемые разделены на две группы. У детей 1-й группы применяли режим NIPPV, а 2-й – NHFOV. Характеристики новорожденных, особенности течения беременности и родов не имели статистически значимых различий между группами (табл. 1, 2).

У детей 1-й группы применяли режим NIPPV через короткие биназальные канюли с генератором переменного потока Medijet аппаратом «Leoni plus» (Loewenstein Medical GmbH, Германия) с параметрами: PIP – 15 (15–16) см H₂O; PEEP – 5 (5,0–5,5) см H₂O; MAP – 7,2 (6,8–7,8) см H₂O; Ti – 0,6 (0,6–0,6); Fr – 50 (50–55) в 1 мин.

У новорожденных 2-й группы использовали тот же аппарат и интерфейс, но применяли режим NHFOV с параметрами: P_{aw} – 8 (8–9) см H₂O; Fr – 9 (8–9) Hz; ΔP – 20 (18–20).

С целью оценки эффективности неинвазивной вентиляции в зависимости от срока гестации дети каждой из групп разделены на подгруппы: 1-я под-

Таблица 1. Характеристика новорожденных, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the newborns enrolled in the study

Показатель	1-я группа NIPPV (n = 46)	2-я группа NHFOV (n = 42)	p-value
Масса тела при рождении, г	1 415 (1 100–1 750)	1 400 (1 080–1 830)	0,81
Рост, см	39 (37–42)	40,5 (37–42)	0,75
Срок гестации, нед.	31 (29,1–32)	30,7 (29,2–32)	0,56
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	5 (4–5)	5 (4–5)	0,46
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	6 (5–6)	6 (5–6)	0,60
Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена на 5-й мин, баллы	6 (6–6)	6(5–6)	0,30

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q_L; Q_H)

Таблица 2. Особенности течения беременности и родов**Table 2. Specific features of the gestation course and delivery**

Показатель	1-я группа NIPPV (n = 46)	2-я группа NHFOV (n = 42)	p-value
Роды через естественные родовые пути	3 (6,5%)	7 (16,6%)	0,44
Плановое кесарево сечение	13 (28,3%)	9 (21,4%)	0,52
Экстренное кесарево сечение	30 (65,2%)	26 (61,9%)	0,90
Аntenатальное применение стероидов	16 (34,8%)	24 (57,1%)	0,10
Гестационный сахарный диабет	6 (13,0%)	8 (19,0%)	0,67
Преэклампсия	24 (52,2%)	17 (40,5%)	0,46
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	30 (65,2%)	23 (54,8%)	0,49

группа – новорожденные со сроком гестации 30–32 недели, 2-я подгруппа – 26–29 недель.

Все дети родились в тяжелом состоянии, спонтанное дыхание у них было неэффективным. Основанием для проведения неинвазивной респираторной поддержки служила оценка по шкале Сильвермана – Андерсена ≥ 4 баллов.

Если к 20–25-й мин после рождения сохранялись выраженная кислородозависимость ($FiO_2 > 0,4$) и признаки респираторного дистресса, эндотрахеально вводили экзогенный сурфактант («Curosurf», Chiese, Италия) в дозе 200 мг/кг по методике LISA. После терапии сурфактантом при сохранении потребности в $FiO_2 > 0,4$ осуществляли перевод на традиционную вентиляцию и повторно вводили сурфактант в дозе 100 мг/кг.

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) продолжали неинвазивную респираторную поддержку, используя те же режимы, что и в родильном зале. Перевод на ИВЛ осуществляли при потребности в кислороде более 40% для достижения целевых уровней SpO_2 90–94%, стойком респираторном ацидозе ($pH \leq 7,20$; $PCO_2 \geq 65$ мм рт. ст.) или прогрессирующем респираторном дистрессе (оценка по шкале Сильвермана – Андерсена ≥ 6 баллов).

Статистический анализ. Проверку выборки на соответствие закону нормального распределения осуществляли с помощью теста Шапиро – Уилка. Учитывая, что большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, все количественные результаты представлены в виде медианы (25-го и 75-го перцентилей). Сравнение значений количественных признаков независимых выборок выполнено с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для анализа связи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Не выявлено значимых различий в оценке по шкале Сильвермана – Андерсена между группами. Оценка значимо не отличалась у пациентов, матери которых получали родовую профилактику стероидами, и пациентов, матери которых такой профилактики не получали.

Частота дыхания и сатурация крови кислородом на 5-й мин и через 1 ч после рождения статистически значимо не различались. Частота сердечных сокращений (ЧСС) на 5-й мин была практически одинакова, а через 1 ч значительно выше, но статистически незначимо, во 2-й группе.

Показатели газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови пуповины у детей показали наличие декомпенсированного смешанного ацидоза, что подтверждалось снижением pH, гиперкапнией и дефицитом оснований на фоне истощения бикарбонатной буферной системы крови, тогда как во 2-й группе уровень гиперкапнии был статистически значимо выше (табл. 3). В динамике после проведения неинвазивной респираторной поддержки в течение 1 ч все показатели газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови статистически значимо улучшились.

В группе NHFOV диастолическое давление значимо повысилось через 6 ч, а напряжение углекислого газа значимо снизилось через 1 ч в отличие от группы NIPPV.

После перевода в ОРИТ интубация трахеи и инвазивная ИВЛ потребовались в 1-й группе чаще (21,7% против 16,7%), но различия были статистически незначимы.

У детей 2-й группы ретинопатия встречалась статистически значимо чаще по сравнению с пациентами 1-й группы (31,0 и 15,2% соответственно, $p = 0,03$). Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) выявлены у 13 новорожденных 1-й группы и у 4 – 2-й группы ($p = 0,02$). БЛД развилась у 19 детей 1-й группы и у 14 детей 2-й группы, но различия были статистически незначимы. Летальных исходов не было (табл. 4).

Травмы носа отсутствовали в обеих группах, отмечались лишь случаи эритемы, статистически значимые различия между группами отсутствовали. Случаев пневмоторакса не зарегистрировано.

В группе NHFOV средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 44 (39–64) сут и статистически значимо не отличалась от группы NIPPV, где средняя продолжительность госпитализации была 52,5 (41–61) сут. Длительность пребывания в отделении реанимации составила 11,5 (8–16) сут в 1-й группе и 8 (7–10) сут – во 2-й группе. Средняя продолжительность респираторной

Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of newborns immediately after birth

Характеристика	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 42)	p-value
Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена на 5-й мин, баллы	6 (6–6)	6 (5–6)	0,30
Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена через 1 ч, баллы	5 (5–5)	5 (4–5)	0,13
Частота дыхания на 5-й мин, в 1 мин	66 (64–68)	68 (64–72)	0,12
Частота дыхания через 1 ч, в 1 мин	61 (58–65)	62 (58–64)	0,84
Частота сердечных сокращений на 5-й мин, в 1 мин	136 (128–151)	137 (128–152)	0,92
Частота сердечных сокращений через 1 ч, в 1 мин	142 (128–150)	148 (138–155)	0,06
Сатурация на 5-й мин, %	78 (75–79)	76 (72–80)	0,45
Сатурация через 1 ч, %	93 (92–95)	93 (92–95)	0,82
Систолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	52 (48–61)	53 (47–58)	0,55
Систолическое артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	54 (51–61)	55 (51–63)	0,87
Диастолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	25 (22–30)	28(24–33)	0,04
Диастолическое артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	30 (26–34)	30,5 (27–35)	0,49
Среднее артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	37,5 (35–43)	37 (32–41)	0,23
Среднее артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	41,5 (37–48)	42 (38–49)	0,69
pH пуповинной венозной крови	7,18 (7,13–7,23)	7,16 (7,13–7,21)	0,19
pH венозной крови через 1 ч	7,26 (7,22–7,32)	7,25 (7,21–7,28)	0,27
Напряжение углекислого газа в венозной крови пуповины, мм рт. ст.	58,5 (54,3–61,5)	59,8 (56,7–63,4)	0,03
Напряжение углекислого газа в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	50,4 (42,7–56,0)	50,1 (47,1–54)	0,97
Напряжение кислорода в венозной крови пуповины, мм рт. ст.	38,4 (30,1–43,4)	38,5 (31,2–42,1)	0,74
Напряжение кислорода в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	42,1 (38,7–46,5)	43,3 (38,6–49,1)	0,73
Концентрация бикарбоната в венозной крови, пуповины, ммоль/л	16,8 (14,7–18,2)	17,3 (15,9–18,4)	0,75
Концентрация бикарбоната в венозной крови через 1 ч, ммоль/л	19,1 (17,0–20,7)	19,1 (16,4–20,6)	0,51
Дефицит оснований в венозной крови пуповины, ммоль/л	-7,4 (-9,2...-5,4)	-6,4 (-8,0...-5,5)	0,30
Дефицит оснований в венозной крови через 1 ч, ммоль/л	-4,6 (-8,0...-2,3)	-5,0 (-8,3...-3,3)	0,81
Концентрация лактата в венозной крови пуповины, ммоль/л	4,1 (3,2–5,5)	4,0 (2,9–4,7)	0,41
Концентрация лактата в венозной крови через 1 ч, ммоль/л	3,0 (1,9–3,9)	2,6 (2,2–3,4)	0,84

Таблица 4. Исходы заболевания

Table 4. Outcomes

Исходы	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 42)	p-value
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	32 (69,6%)	28 (66,7%)	0,91
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	10 (21,7%)	7 (16,7%)	0,63
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	19 (41,3%)	11 (26,2%)	0,14
Бронхолегочная дисплазия	19 (41,3%)	14 (33,3%)	0,62
Ретинопатия недоношенных	7 (15,2%)	13 (31,0%)	0,03
Внутрижелудочковое кровоизлияние	13 (28,3%)	4 (9,5%)	0,02
Перивентрикулярная лейкомаляция	1 (2,2%)	0	0,33
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	4 (8,7%)	3 (7,1%)	0,75
Средняя длительность лечения в стационаре, сут	52,5 (41–61)	44 (39–64)	0,78
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации, сут	11,5 (8–16)	8 (7–10)	0,45
Средняя продолжительность респираторной поддержки, ч	146,5 (68–284)	75 (48–265)	0,24

поддержки в зависимости от используемого режима также статистически не различалась, но была выше в группе NIPPV – 146,5 (68–284) ч, чем в группе NHFOV, где она составила 73 (48–265) ч.

Выявлены статистически значимые различия в развитии ретинопатии недоношенных в пользу режима NIPPV и ВЖК в пользу режима NHFOV, тогда как формирование БЛД различалось статистически

незначимо, но чаще встречалось в группе NIPPV – 19 случаев, чем в группе NHFOV – 14 случаев. Применение неинвазивной респираторной поддержки в родильном зале не сопровождалось развитием синдрома утечки воздуха и других тяжелых осложнений ИВЛ, приводящих к летальному исходу.

До и после применения неинвазивной респираторной поддержки в зависимости от срока гестации

в обеих подгруппах оценка по шкале Сильвермана – Андерсена, частота дыхания, ЧСС и систолическое артериальное давление статистически значимо не различались. Однако прослеживалась значимая разница в показателях диастолического и среднего артериального давления через 6 ч после рождения, и при этом в 1-й подгруппе показатели были выше при режиме NHFOV, а во 2-й подгруппе – при режиме NIPPV (табл. 5 и 6). Напряжение углекислого газа в венозной крови при рождении было статистически значимо выше в группе детей NHFOV со сроком гестации 26–29 недель. При этом через 1 ч после неинвазивной респираторной поддержки напряжение углекислого газа снизилось и разница стала незначимой. По остальным показателям статистически достоверных различий между группами не выявлено (табл. 5 и 6).

При анализе длительности пребывания в ОРИТ в 1-й подгруппе со сроком гестации 30–32 недели выявлена существенная разница между детьми – в группе NIPPV среднее значение составило 10 сут, в группе NHFOV – 8 сут ($p = 0,02$). То же касается и длительности общей, инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки (табл. 7). Переводов на

традиционную ИВЛ было значительно больше в группе NIPPV – 15 детей, в группе NHFOV – 2 ребенка ($p = 0,001$).

В этой же подгруппе выявлены статистически значимые различия по частоте развития БЛД и ВЖК ($p < 0,05$). В частности, в группе NIPPV БЛД зарегистрирована в 33,3% случаев, тогда как в группе NHFOV – в 3,7% ($p = 0,001$) (табл. 7).

У детей 2-й подгруппы со сроком гестации 26–29 недель отмечены противоположные результаты.

Ретинопатия недоношенных выявлена у 80% (12) детей, находившихся на NHFOV, и у 12,5% (2), получавших NIPPV, что является статистически значимым ($p = 0,001$). Также выявлены статистически значимые различия по частоте формирования БЛД: в 1-й группе – 9 случаев, во 2-й – 13 случаев ($p = 0,04$).

Длительность пребывания в стационаре и в ОРИТ, общей респираторной поддержки, инвазивной и неинвазивной вентиляции была значительно выше в группе NHFOV, но статистически значимая разница выявлена только по длительности пребывания в стационаре – 56 (41–61) сут в 1-й группе и 68 (56–77) сут во 2-й ($p = 0,05$) (табл. 8).

Таблица 5. Клинико-лабораторные характеристики новорожденных сразу после рождения в 1-й подгруппе (срок гестации 30–32 недели)

Table 5. Clinical and laboratory characteristics of newborns immediately after birth in subgroup 1 (the gestational age of 30–32 weeks)

Характеристика	1-я группа NIPPV ($n = 30$)	2-я группа NHFOV ($n = 27$)	p -value
Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена на 5-й мин, баллы	6 (5–6)	6 (5–6)	0,15
Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена через 1 ч, баллы	5 (5–5)	5 (4–5)	0,21
Частота дыхания на 5-й мин, в 1 мин	65,5 (64–68)	60 (56–64)	0,41
Частота дыхания через 1 ч, в 1 мин	60 (56–64)	68 (64–70)	0,86
Частота сердечных сокращений на 5-й мин, в 1 мин	144,5 (134–153)	142 (130–153)	0,65
Частота сердечных сокращений через 1 ч, в 1 мин	147 (128–152)	149 (141–163)	0,20
Сатурация на 5-й мин, %	78 (76–82)	78 (75–82)	0,59
Сатурация через 1 ч, %	93 (92–95)	93 (92–95)	0,99
Систолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	54 (51–61)	56 (52–62)	0,47
Систолическое артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	56 (51–60)	58 (52–67)	0,25
Диастолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	24,5 (21–30)	28 (24–34)	0,02
Диастолическое артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	28 (25–33)	32 (28–41)	0,02
Среднее артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	39 (36–46)	38 (32–45)	0,45
Среднее артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	41 (36–47)	45 (40–52)	0,03
рН пуповинной венозной крови	7,18 (7,15–7,24)	7,19 (7,14–7,22)	0,45
рН венозной крови через 1 ч	7,27 (7,22–7,32)	7,26 (7,22–7,28)	0,34
Напряжение углекислого газа в венозной крови пуповины, мм рт. ст.	58,8 (54,2–62,1)	59,6 (56,3–63,4)	0,33
Напряжение углекислого газа в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	50,9 (43,9–56,0)	49,5 (45,5–54,2)	0,83
Напряжение кислорода в венозной крови пуповины, мм рт. ст.	39,6 (30,6–48,6)	39,3 (33,7–44,2)	0,64
Напряжение кислорода в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	44,4 (39,3–46,7)	43,4 (38,6–49,1)	0,99
Концентрация бикарбоната в венозной крови, пуповины, ммоль/л	17,4 (16,0–18,3)	17,4 (16,1–19,0)	0,85
Концентрация бикарбоната в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	19,6 (18,4–20,7)	19,2 (18,2–21,0)	0,65
Дефицит оснований в венозной крови пуповины, ммоль/л	-6,6 (-8,4...-4,8)	-6,0 (-7,8...-4,3)	0,53
Дефицит оснований в венозной крови через 1 ч, ммоль/л	-4,5 (-6,9...-2,2)	-4,9 (-6,1...-3,4)	0,58
Концентрация лактата в венозной крови пуповины, ммоль/л	3,7 (3,0–4,2)	3,7 (2,6–4,3)	0,70
Концентрация лактата в венозной крови через 1 ч, ммоль/л	2,4 (1,7–3,3)	2,4 (1,9–3,4)	0,90

Таблица 6. Клинические характеристики новорожденных сразу после рождения во 2-й подгруппе (срок гестации 26–29 недель)

Table 6. Clinical and laboratory characteristics of newborns immediately after birth in subgroup 2 (the gestational age of 26-29 weeks)

Характеристика	1-я группа NIPPV (n = 16)	2-я группа NHFOV (n = 15)	p-value
Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена на 5-й мин, баллы	6 (6–6)	6 (6–6)	0,37
Оценка по шкале Сильвермана – Андерсена через 1 ч, баллы	5 (4,5–5,5)	5 (5–6)	0,36
Частота дыхания на 5-й мин, в 1 мин	68 (66–71)	70 (68–72)	0,13
Частота дыхания через 1 ч, в 1 мин	64 (60–67,5)	64 (62–64)	0,95
Частота сердечных сокращений на 5-й мин, в 1 мин	133 (126,5–139)	133 (128–151)	0,27
Частота сердечных сокращений через 1 ч, в 1 мин	138 (131–143)	143 (136–154)	0,17
Сатурация на 5-й мин, %	75 (71,5–78)	72 (70–78)	0,78
Сатурация через 1 ч, %	94 (92,5–95)	94 (92–95)	0,76
Систолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	47,5 (42,5–56,5)	47 (42–52)	0,39
Систолическое артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	51,5 (50–69,5)	51 (49–58)	0,30
Диастолическое артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	26,5 (24–31,5)	27 (24–32)	0,80
Диастолическое артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	32 (29–38,5)	30 (25–32)	0,05
Среднее артериальное давление в родильном зале, мм рт. ст.	35 (33–39)	35 (32–38)	0,72
Среднее артериальное давление через 6 ч, мм рт. ст.	42,5 (38–52,5)	39 (37–45)	0,03
pH пуповинной венозной крови	7,16 (7,11–7,18)	7,14 (7,10–7,18)	0,21
pH венозной крови через 1 ч	7,25 (7,21–7,32)	7,23 (7,18–7,29)	0,42
Напряжение углекислого газа в венозной крови пуповины, мм рт. ст.	58,3 (56,2–58,7)	62,4 (58,0–65,5)	0,04
Напряжение углекислого газа в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	49,2 (39,0–54,6)	50,3 (48,6–52,6)	0,77
Напряжение кислорода в венозной крови пуповины, мм рт. ст.	38,4 (30,1–43,4)	32,4 (30,0–40,3)	0,84
Напряжение кислорода в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	32,1 (30,0–41,0)	41,3 (36,7–52,4)	0,54
Концентрация бикарбоната в венозной крови пуповины, ммоль/л	15,6 (14,6–17,3)	17,2 (14,6–18,3)	0,98
Концентрация бикарбоната в венозной крови через 1 ч, мм рт. ст.	17,9(15,7–20,6)	18,7 (15,8–20,1)	0,77
Дефицит оснований в венозной крови пуповины, ммоль/л	-8,4 (-12,6...-7,7)	-6,7 (-8,1...-5,7)	0,18
Дефицит оснований в венозной крови через 1 ч, ммоль/л	-6,9 (-9,5...-3,9)	-5,6 (-9,2...-2,9)	0,65
Концентрация лактата в венозной крови пуповины, ммоль/л	5,4 (4,7–6,2)	4,6 (3,4–5,0)	0,09
Концентрация лактата в венозной крови через 1 ч, ммоль/л	3,4 (3,0–5,0)	3,1 (2,6–4,0)	0,30

Таблица 7. Исходы заболевания в 1-й подгруппе (срок гестации 30–32 недели)

Table 7. Outcomes in subgroup 1 (the gestational age of 30–32 weeks)

Характеристика	1-я группа NIPPV (n = 30)	2-я группа NHFOV (n = 27)	p-value
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	16 (53,3%)	14 (51,8%)	0,92
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	8 (26,6%)	4 (14,8%)	0,28
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	15 (50,0%)	2 (7,4%)	0,00
Бронхолегочная дисплазия	10 (33,3%)	1 (3,7%)	0,00
Ретинопатия недоношенных	5 (16,6%)	1 (3,7%)	0,12
Внутрижелудочковое кровоизлияние	11 (36,6%)	3 (11,1%)	0,03
Перивентрикулярная лейкомаляция	0	0	0
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	2 (6,6%)	0	0,18
Средняя длительность пребывания в стационаре, сут	43,5 (35–57)	41 (35–44)	0,08
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации, сут	10 (7–16)	8 (7–10)	0,02
Средняя продолжительность респираторной поддержки, ч	113 (59–239)	55 (36–73)	0,01
Средняя продолжительность инвазивной вентиляции легких, ч	0 (0–41)	0 (0–0)	0,001
Средняя продолжительность неинвазивной респираторной поддержки, ч	94,5 (49–153)	55 (36–73)	0,001

Обсуждение

Использование неинвазивной респираторной поддержки непосредственно после рождения ребенка является стратегией, позволяющей добиться терапевтического эффекта, избежав многих осложнений. Режим NIPPV имеет ряд преимуществ перед NCPAP, основным из которых является сокращение

Таблица 8. Исходы заболевания во 2-й подгруппе (срок гестации 26–29 недель)**Table 8. Outcomes in subgroup 2 (the gestational age of 26–29 weeks)**

Характеристика	1-я группа NIPPV (n = 16)	2-я группа NHFOV (n = 15)	p-value
Заместительная терапия сурфактантом в родильном зале	16 (100%)	14 (93,3%)	0,37
Заместительная терапия сурфактантом в отделении реанимации и интенсивной терапии	2 (12,5%)	3 (20,0%)	0,71
Перевод на инвазивную вентиляцию легких	4 (25%)	9 (60,0%)	0,10
Бронхолегочная дисплазия	9 (56,2%)	13 (86,6%)	0,04
Ретинопатия недоношенных	2 (12,5%)	12 (80,0%)	0,00
Внутрижелудочковое кровоизлияние	2 (12,5%)	1 (6,6%)	0,54
Перивентрикулярная лейкомаляция	1 (6,2%)	0	0,33
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	2 (12,5%)	3 (20%)	0,71
Средняя длительность пребывания в стационаре, сут	56 (41–61)	68 (56–77)	0,05
Средняя длительность пребывания в отделении реанимации, сут	12 (11–17,5)	21 (13–28)	0,08
Средняя продолжительность респираторной поддержки, ч	180,5 (127,5–385,5)	342 (196–459)	0,25
Средняя продолжительность инвазивной вентиляции легких, ч	0 (0–31)	43 (0–87)	0,26
Средняя продолжительность неинвазивной респираторной поддержки, ч	174 (127,5–336,5)	296 (169–372)	0,32

эпизодов апноэ. В нашем исследовании при использовании режима NIPPV только в 26% случаев потребовался перевод на традиционную вентиляцию легких.

Эрозии и некрозы носовой перегородки, нарушение проходимости носа, аэрофагия («CPAP-belly») и утечка воздуха являются основными осложнениями при использовании NIPPV и NCPAP. У исследованных нами детей отмечены только случаи эритемы, при этом различия между группами отсутствовали. Случаи пневмоторакса не отмечались. Значительной разницы в возникновении пневмоторакса между двумя группами не нашли и другие авторы [13, 16].

При сравнении режимов NIPPV и NHFOV статистически значимой разницы в развитии БЛД не обнаружили. Подобные данные получены X. W. Zhu et al., которые, сравнивая NHFOV и NCPAP, не выявили значимой разницы в развитии БЛД, ВЖК, смертности и синдрома утечки воздуха между группами [17]. В противоположность X. W. Zhu, в нашем исследовании обнаружена статистически значимая разница в формировании ВЖК – 13 случаев при NIPPV против 4 случаев при NHFOV.

Продолжительность госпитализации и респираторной поддержки хотя и была заметно выше в группе NIPPV, но это было статистически незначимо. При этом A. Malakian et al. (2018), сравнивая NCPAP и NHFOV у 64 пациентов, выявили статистически значимую разницу в длительности респираторной поддержки – 49,8 ч в группе NCPAP

против 37,3 ч в группе NHFOV ($p = 0,00$), но, подобно нашему исследованию, длительность госпитализации статистически значимо не отличалась между группами [11].

На основании вышеизложенного можно утверждать, что использование неинвазивной вентиляции у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью сразу после рождения позволяет существенно улучшить показатели оксигенации и исходы заболевания.

Выводы

1. Выбор режима неинвазивной респираторной поддержки непосредственно после рождения определяется сроком гестации ребенка.
2. Применение назальной вентиляции с перемежающимся положительным давлением как стартового метода респираторной поддержки у детей со сроком гестации 26–29 недель способствует снижению развития ретинопатии недоношенных на 67%, БЛД на 30% и уменьшает длительность пребывания в стационаре в среднем на 12 сут.
3. Раннее применение неинвазивной высокочастотной осцилляторной вентиляции у новорожденных со сроком гестации 30–32 недели сокращает длительность пребывания в отделении реанимации в среднем на 2 сут, продолжительность общей, инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки в среднем на 58 ч, частоту переводов на традиционную вентиляцию легких на 43%, развития БЛД на 30% и ВЖК на 25%.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Пшениснор К. В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 272 с.
2. Линхоева С. Б., Александрович Ю. С., Пшениснор К. В. и др. Выбор режима неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных в родильном зале // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – № 2. – С. 65–71. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202002165>.
3. Шабалов Н. П. Неонатология: учеб. пособие в 2 т. / Н. П. Шабалов. – 6-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – Т. 1. – 704 с.
4. Aguiar T., Macedo I., Voutsen O. et al. Nasal bilevel versus continuous positive airway pressure in preterm infants: a randomized controlled trial // *J. Clin. Trials*. – 2015. – Vol. 5, № 3. <https://doi.org/10.4172/2167-0870.1000221>.
5. Aleksandrovich Yu. S., Pshenisnov K. V., Chijenias V. Modern concepts of noninvasive respiratory support in neonatology. Baden-Baden: Deutscher Wissenschafts-Verlag. – 2015.
6. Course C., Chakraborty M. Management of respiratory distress syndrome in preterm infants in wales: a full audit cycle of a quality improvement project // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 3536. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60091-6>.
7. DiBlasi R. M. Neonatal noninvasive ventilation techniques: do we really need to intubate? // *Respir. Care*. – 2011. – Vol. 56, № 9. – P. 1273–1297. doi:10.4187/respcare.01376.
8. Kessani V., Khan A., Quratulain B. et al. Nasal high frequency oscillatory ventilation (nhfov): rescue treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2020. – Vol. 30, № 7. – P. 771. doi:10.29271/jcpsp.2020.07.771.
9. Kirpalani H., Millar D., Lemyre B. et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 7. – P. 611–620. doi:10.1056/NEJMoa1214533.
10. Lista G., Casoldi F., Fontana P. et al. Nasal continuous airway pressure versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomized control trial. *Archives of disease in childhood // Fetal. Neonatal. Edit.* – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 85–89. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.169219>.
11. Malakian A., Bashirnezhadkhabaz S., Aramesh M. R. et al. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 20, № 33 (15). – P. 2601–2607. doi:10.1080/14767058.2018.1555810.
12. Mahmoud R. A., Roehr C. C., Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 196–205. doi:10.1016/j.prrv.2010.12.001.
13. Menses J., Bhandri V., Alves J. G. et al. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. 300–307. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0922>.
14. Permall D. L., Pasha A. B., Chen X. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease // *Ital. J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 45, № 105. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0707-x>.
15. Shi Y., Muniraman H., Biniwale M. et al. A review on non-invasive respiratory support for management of respiratory distress in extremely preterm infants // *Front. Pediatrics*. – 2020. – Vol. 8. – P. 270. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00270>.
16. Tahereh E., Nayeri F., Taheritafti R. et al. Comparison of complications and efficacy of NIPPV and Nasal CPAP in preterm infants with RDS // *Iran. J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 52–57. <https://doi.org/10.5812/ijp.2352>.
17. Zhu X.-W., Zhao J.-N., Tang S.-F. et al. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: A preliminary report // *Pediatric Pulmonology*. – 2017. – Vol. 52. – P. 1038–1042. <https://doi.org/10.1002/ppul.23755>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. *Respiratornaya podderzhka pri kriticheskikh sostoyaniyakh v pediatrii i neonatologii: Rukovodstvo dlya vrachey*. [Critical respiratory support in pediatrics and neonatology: a guide for physicians]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 272 p.
2. Linkhoeva S.B., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. et al. Selection of a non-invasive respiratory support mode for premature infants in the delivery room. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2020, no. 2, pp. 65-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202002165>.
3. Shabalov N.P. *Neonatologii. Ucheb. posobiye v 2 t.* [Neonatology. A handbook in 2 volumes]. N.P. Shabalov, 6th ed., suppl. and amend., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, vol. 1, 704 p.
4. Aguiar T., Macedo I., Voutsen O. et al. Nasal bilevel versus continuous positive airway pressure in preterm infants: a randomized controlled trial. *J. Clin. Trials*, 2015, vol. 5, no. 3. <https://doi.org/10.4172/2167-0870.1000221>.
5. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Chijenias V. Modern concepts of noninvasive respiratory support in neonatology. Baden-Baden: Deutscher Wissenschafts-Verlag, 2015.
6. Course C., Chakraborty M. Management of respiratory distress syndrome in preterm infants in wales: a full audit cycle of a quality improvement project. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 3536. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60091-6>.
7. DiBlasi R.M. Neonatal noninvasive ventilation techniques: do we really need to intubate? *Respir. Care*, 2011, vol. 56, no. 9, pp. 1273–1297. doi:10.4187/respcare.01376.
8. Kessani V., Khan A., Quratulain B. et al. Nasal high frequency oscillatory ventilation (nhfov): rescue treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2020, vol. 30, no. 7, pp. 771. doi:10.29271/jcpsp.2020.07.771.
9. Kirpalani H., Millar D., Lemyre B. et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 7, pp. 611–620. doi:10.1056/NEJMoa1214533.
10. Lista G., Casoldi F., Fontana P. et al. Nasal continuous airway pressure versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomized control trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2010, vol. 95, no. 2, pp. 85–89. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.169219>.
11. Malakian A., Bashirnezhadkhabaz S., Aramesh M.R. et al. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2020, vol. 20, no. 33 (15), pp. 2601–2607. doi:10.1080/14767058.2018.1555810.
12. Mahmoud R.A., Roehr C.C., Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 196–205. doi:10.1016/j.prrv.2010.12.001.
13. Menses J., Bhandri V., Alves J.G. et al. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2011, vol. 127, no. 2, pp. 300–307. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0922>.
14. Permall D.L., Pasha A.B., Chen X. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease. *Ital. J. Pediatr.*, 2019, vol. 45, no. 105. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0707-x>.
15. Shi Y., Muniraman H., Biniwale M. et al. A review on non-invasive respiratory support for management of respiratory distress in extremely preterm infants. *Front. Pediatrics*, 2020, vol. 8, pp. 270. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00270>.
16. Tahereh E., Nayeri F., Taheritafti R. et al. Comparison of complications and efficacy of NIPPV and Nasal CPAP in preterm infants with RDS. *Iran. J. Pediatr.*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 52–57. <https://doi.org/10.5812/ijp.2352>.
17. Zhu X.-W., Zhao J.-N., Tang S.-F. et al. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: A preliminary report. *Pediatric Pulmonology*, 2017, vol. 52, pp. 1038–1042. <https://doi.org/10.1002/ppul.23755>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: jalex1963@mail.ru

Дальжинова Светлана Бадмаевна

аспирант кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии
ФП и ДПО.
E-mail: svetlanalinkhoeva@mail.ru

Пшениснов Константин Викторович

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

Александрович Ирина Валерьевна

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

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology,
Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within
Professional Development Unit.
Email: jalex1963@mail.ru

Svetlana B. Dalzhinova

Post-Graduate Student of Anesthesiology, Intensive Care
and Emergency Pediatrics Department within Professional
Development Unit.
Email: svetlanalinkhoeva@mail.ru

Konstantin V. Pshenisnov

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

Irina V. Aleksandrovich

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



Информативность проадреномедулина у больных COVID-19 тяжелого течения

Д. А. МАЛИНИНА¹, И. В. ШЛЫК¹, Ю. С. ПОЛУШИН¹, А. А. АФАНАСЬЕВ¹, О. В. СТАНЕВИЧ^{1,2}, Е. А. БАКИН¹

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

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Особенностью течения тяжелых форм COVID-19 является высокий уровень воспаления, требующий применения дополнительных диагностических технологий для уточнения вызывающей его причины.

Цель: изучить информационную значимость проадреномедулина (ПАДМ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 37 пациентов ($n = 37$) с подтвержденным диагнозом вирусной пневмонии (SARS-CoV2) тяжелого течения, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Для оценки значимости ПАДМ как биомаркера бактериальной инфекции пациентов разделили на две группы: с вирусной пневмонией без сепсиса ($n = 24$) и с развитием сепсиса и септического шока, осложнивших течение новой коронавирусной инфекции ($n = 13$). Оценка ПАДМ как критерия тяжести течения заболевания проводили в группах умерших ($n = 19$) и выживших ($n = 18$). Статистическую обработку данных выполняли в системе компьютерной математики R версии 3.6.2, оценку прогностической значимости ПАДМ – с помощью линейной регрессии.

Результаты. Медиана ПАДМ в группе без сепсиса была выше референсного значения – 1,1 (0,5; 4,3) нмоль/л, у пациентов с сепсисом, осложнившим течение вирусной пневмонии, – 2,8 (1,1; 5,7) нмоль/л ($p = 0,0019$). Выявлены значимые различия между исходными уровнями ПАДМ у больных с разным исходом: в группе выживших медиана составила 0,99 (0,5; 3,14) нмоль/л, а в группе умерших – 2,70 (0,94; 5,86) нмоль/л. У выживших пациентов динамика показателя имела линейное распределение в течение всего периода пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. У умерших пациентов в течение 20 сут до летального исхода наблюдалась тенденция к значимому нарастанию показателя, который достигал максимума к моменту исхода.

Заключение. Оценка уровня ПАДМ в крови можно использовать для уточнения факта присоединения бактериальной инфекции у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV2. Исследование его концентрации в динамике позволяет объективизировать представление о направленности течения COVID-19 – благоприятном или неблагоприятном. Для уточнения конкретных значений ПАДМ, позволяющих прогнозировать исход у пациентов с COVID-19, требуется накопление данных.

Ключевые слова: проадреномедулин, COVID-19, сепсис, прогнозирование исхода

Для цитирования: Малинина Д. А., Шлык И. В., Полушин Ю. С., Афанасьев А. А., Станевич О. В., Бакин Е. А. Информативность проадреномедулина у больных COVID-19 тяжелого течения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31-38. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38

The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19

D. A. MALININA¹, I. V. SHLYK¹, YU. S. POLUSHIN¹, A. A. AFANASIEV¹, O. V. STANEVICH^{1,2}, E. A. BAKIN¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The severe course of COVID-19 is characterized by a high level of inflammation which requires the use of additional diagnostic technologies to clarify the cause of it.

The objective: to study the informational value of proadrenomedullin (PADM) in patients with the novel coronavirus infection of COVID-19.

Subjects and methods. The retrospective study included 37 patients ($n = 37$) diagnosed with severe viral pneumonia (SARS-CoV2) who were treated in the intensive care unit of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. To assess the significance of PADM as a biomarker of bacterial infection, patients were divided into two groups: the group of patients with viral pneumonia without sepsis ($n = 24$) and the group of those who developed sepsis and septic shock complicating the course of the new coronavirus infection ($n = 13$). PADM was assessed as a criterion for the severity of the disease in the groups of deceased ($n = 19$) and survivors ($n = 18$). Data were statistically processed in the computer mathematics system R, version 3.6.2, the prognostic significance of PADM was assessed using linear regression.

Results. The median PADM in the group without sepsis was higher than the reference value – 1.1 (0.5; 4.3) nmol/L, in patients with sepsis that complicated the course of viral pneumonia – 2.8 (1.1; 5.7) nmol/L ($p = 0.0019$). Significant differences were revealed between the baseline levels of PADM in patients with different outcomes: in the surviving group, the median was 0.99 (0.5; 3.14) nmol/L, and in the group of deceased – 2.70 (0.94; 5.86) nmol/L. In surviving patients, the changes in PADM levels had a linear distribution throughout the entire period of stay in the intensive care unit. In deceased patients, within 20 days before death, PADM tended to grow significantly and reached its maximum by the time of the outcome.

Conclusion. The assessment of the PADM blood level can be used to clarify the addition of a bacterial infection in patients with pneumonia caused by the SARS-CoV2 virus. The study of changes in its level makes it possible to objectify the prediction of the course of COVID-19 – favorable or unfavorable. Data accumulation is required to clarify specific PADM values that predict the outcome in COVID-19 patients.

Key words: proadrenomedullin, COVID-19, sepsis, prediction of outcome

For citations: Malinina D.A., Shlyk I.V., Polushin Yu.S., Afanasiev A.A., Stanevich O.V., Bakin E.A. The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 31-38. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38

Для корреспонденции:

Малинина Дарья Анатольевна
E-mail: Daryamalinina1105@gmail.com

Correspondence:

Darya A. Malinina
Email: Daryamalinina1105@gmail.com

В конце 2019 г. появились первые упоминания о новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV2), а в первой половине 2020 г. уже произошло ее распространение по всему миру, причем с большим числом неблагоприятных исходов. Среди причин смерти при COVID-19 не только прогрессия пневмонии вирусной этиологии, но и присоединение бактериальной флоры с развитием сепсиса и, в наиболее тяжелых случаях, септического шока. Одна из особенностей тяжелого течения COVID-19 – развитие выраженной воспалительной реакции с первых дней заболевания. В связи с этим дифференциальная диагностика этиологии пневмонии (вирусная она или вирусно-бактериальная) на основании только клинических данных затруднена.

Диагностическая ценность традиционных биомаркеров – С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), пресепсина – у пациентов данной категории уже хорошо известна. Значительно меньше информации имеется о проадреномедуллине (MR-proADM/ProADM; ПАДМ), который не так давно стали использовать и в практике российских медицинских организаций.

Полученные ранее данные свидетельствуют о том, что синтез ПАДМ запускается в ответ на инфекцию экспрессией генов семейства кальцитонинов в экстранейроэндокринных структурах (лейкоцитах, эндотелиальных клетках, в паренхиматозных органах, легких, сердце, почках). Установлено раннее повышение концентрации этого биомаркера при развитии бактериальной инфекции [16]. К тому же обращено внимание на значимое повышение его исходного уровня у больных сепсисом, лечение которых закончилось летальным исходом. Это дало основание говорить о возможной прогностической ценности оценки уровня ПАДМ в крови при инфекционном процессе [1–4].

Учитывая роль цитокинового шторма в патогенезе и исходах лечения COVID-19 и то, что ПАДМ является предшественником адреномедулина (АДМ), который считают гормоном с цитокиноподобным действием, изучение его изменений у больных данной категории представляет как научный, так и практический интерес.

Цель: изучить информационную значимость ПАДМ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование, в которое включено 37 пациентов с подтвержденным диагнозом вирусной пневмонии (SARS-CoV2) тяжелого течения, которым в рамках лечебно-диагностических мероприятий оценивали уровень ПАДМ в крови. Все они лечились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Центра по лечению новой коронавирусной инфекции ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 01.05.2020 г. по 01.08.2020 г.

Критерии включения: подтвержденные случаи COVID-19 (положительная реакция ПЦР на антиген SARS-CoV2), тяжелое течение пневмонии COVID-19 (распространенность специфических изменений легочной ткани по данным МСКТ грудной клетки более 50%, оценка по шкале NEWS при поступлении в ОРИТ ≥ 3 баллов).

Регистрируемые параметры: пол, возраст, тяжесть состояния (шкалы NEWS, SOFA в динамике), исход заболевания. При оценке динамики СРБ, ПКТ, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения выделяли показатели, зафиксированные при поступлении пациента в ОРИТ и при возникновении подозрения на присоединение бактериальной инфекции в связи с усугублением тяжести состояния, факт которого находил отражение в истории болезни. В протокол исследования, кроме того, заносили значения этих показателей, полученные в другие временные промежутки, чтобы оценить динамику процесса.

Факт присоединения бактериальной инфекции подтверждали результатами микробиологических исследований крови, мочи, трахеального аспирата или бронхоальвеолярного лаважа. Диагноз сепсиса ставили в соответствии с критериями «Сепсис-3» [19].

Первые заборы крови для исследования уровня сывороточного ПАДМ, который измеряли при помощи автоматизированного иммунохимического анализатора Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ MR-proADM KRYPTOR™ на основе технологии TRACE™, осуществляли в момент поступления в ОРИТ. Повторно его исследование проводили в рамках действий, направленных на подтверждение/исключение развития сепсиса при ухудшении состояния пациентов и когда было необходимо осуществить контроль динамики инфекционного процесса или снова исключить его присоединение. Общее количество исследований ПАДМ составило 70 ($n = 70$). Референсные значения, заявляемые производителем, $< 0,75$ нмоль/л.

На первом этапе проводили оценку значимости ПАДМ как биомаркера бактериальной инфекции. Для этого всех пациентов разделили на две группы: в группу 1 включены больные с вирусной пневмонией без сепсиса ($n = 24$); группу 2 составили пациенты с развитием сепсиса и септического шока, осложнивших течение новой коронавирусной инфекции ($n = 13$).

У пациентов группы 2 инфекционные осложнения представлены внутрибольничной пневмонией ($n = 7$; 53,8%); инфекцией кровотока ($n = 2$; 15,4%) и мочевыводящих путей ($n = 1$; 7,7%). В 23% случаев верифицировано несколько очагов инфекции, взаимно утяжелявших друг друга. Среди возбудителей бактериальной инфекции преобладали полирезистентные штаммы грамотрицательных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae* – 28%, *A. baumannii* – 16%, *P. aeruginosa* – 4,5%). Частота выявления среди них штаммов, резистентных к карбапенемам, достигала

85%. Среди грамположительных микроорганизмов наиболее часто выявлялся *E. faecalis* (5%), золотистый и коагулазонегативные стафилококки: в 1,2 и 2,4% случаев соответственно (доля метициллин-резистентных штаммов среди них достигала 75%). Особенностью этой категории пациентов стало частое присоединение микотической флоры. Доля штаммов *Candida* spp. составила 30% среди всех выявленных микроорганизмов. Резистентность к флуконазолу выявлена в 15% случаев, к вариконазолу – в 9%.

Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients enrolled into the study

Показатели	Группа 1	Группа 2
Число пациентов, абс. (%)	24 (64,9%)	13 (35,1%)
Возраст пациентов, Ме (min; max)	67 (50; 84)	68 (63; 90)
SOFA, балл при поступлении в ОРИТ, Ме (min; max)	3 (1;6)	4 (3;10)
NEWS, балл при поступлении в ОРИТ, Ме (min; max)	5 (3;8)	6 (4;8)
Число больных, у которых использовали ИВЛ	9	13
Число выживших пациентов	18	0
Число умерших пациентов	6	13

На втором этапе, при изучении возможности использовать ПАДМ для оценки тяжести течения заболевания, группы сформировали с учетом исхода, разделив их на умерших ($n = 19$) и на выживших ($n = 18$) (табл. 2). В группе умерших пациентов 6 (26%) летальных исходов ассоциированы с прогрессией вирусной пневмонии без признаков присоединения бактериальной инфекции.

Статистическую обработку данных проводили в системе компьютерной математики R версии 3.6.2 [22]. Для приведения количественных переменных к единому диапазону значений выполнено ранжирование, основанное на стандартной процедуре вычисления z-статистики (вычитание среднего

Таблица 2. Характеристики групп пациентов для оценки прогностической значимости проадреномедулина

Table 2. Characteristics of patient groups for assessing the prognostic value of proadrenomedullin

Показатель	Группы с учетом исхода	
	выжили	умерли
Абс. (%)	18 (48,7%)	19 (51,3%)
Возраст, Ме (min; max)	67 (50; 83)	71 (55; 90)
SOFA, балл при поступлении в ОРИТ, Ме (min; max)	3 (1; 5)	5 (3; 14)
NEWS, балл при поступлении в ОРИТ, Ме (min; max)	4 (3; 7)	5 (3; 8)

арифметического и деление на выборочное стандартное отклонение) [15].

Отбор признаков для статистической обработки. Группы пациентов по параметрам: «наличие/отсутствие сепсиса», «выжил/умер» сравнивали между собой по каждому из рассматриваемых признаков при помощи теста Манна – Уитни – Уилкоксона [8]. Статистическую значимость для признаков, имевших различия между группами, определяли по уровню $p < 0,05$. Оценку прогностической значимости ПАДМ проводили с помощью линейной регрессии.

Визуализация. Все графики построены с использованием библиотеки ggplot2 [23]. Распределение каждого показателя в кластерах демонстрировали с помощью диаграммы размаха с указанием медианы и ее 90%-ного доверительного интервала.

Результаты

Оценка значимости проадреномедулина как биомаркера инфекции. Данные, представленные в табл. 3, продемонстрировали отчетливые различия в выраженности выбранных для исследования показателей системного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19 при наличии и отсутствии у них бактериального сепсиса. Прежде всего это нашло отражение в динамике уровня ПКТ, медиана которого в группе 1 не превысила 0,4 мкг/л, в то время как у пациентов с сепсисом ее значе-

Таблица 3. Динамика выраженности системного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19 с и без присоединившегося сепсиса

Table 3. Changes of the severity of the systemic inflammatory response in patients with COVID-19 with and without associated sepsis

Показатель	Группа 1			Группа 2		
	точка № 1 Ме (min; max)	точка № 2 Ме (min; max)	p	точка № 1 Ме (min; max)	точка № 2 Ме (min; max)	p
Прокальцитонин	0,22 (0,1; 0,45)	0,4 (0,14; 1,6)	0,18	0,24 (0,1; 1,2)	1,5 (0,9; 9)	0,04
СРБ	55 (20; 300)	106 (15; 280)	0,7	88 (34; 188)	200 (110; 291)	0,03
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	12 (6; 28,6)	10 (4; 23,2)	0,6	11 (4;20)	25 (4,3; 41,8)	0,05
Тяжесть состояния по шкале NEWS, балл	5 (3; 10)	7 (4; 10)	0,87	7 (5; 8)	9 (8; 12)	0,03
Тяжесть состояния по шкале SOFA, балл	3 (2; 6)	4 (3; 9)	0,1	4 (2; 6)	9 (7; 12)	0,03

Примечание: точка № 1 – исходная, при поступлении пациента в ОРИТ; точка № 2 – момент ухудшения состояния, требовавший исключения присоединения бактериальной инфекции

ния на момент ухудшения их состояния достигли 1,5 мкг/л.

При COVID-19 без сепсиса (группа 1) ухудшение состояния (нарастание дыхательной недостаточности) не сопровождалось усилением воспалительной реакции. По крайней мере, достоверные отличия в контрольных точках значений использованных в исследовании показателей отсутствовали. В то же время в группе 2 (пациенты с сепсисом) все изменения оказались значимыми.

При сопоставлении данных по группам видно (рис. 1), что у пациентов с сепсисом уровень ПАДМ, так же как и уровень ПКТ, значимо выше, чем в группе сравнения. Хотя медиана ПАДМ в группе 1 тоже была выше референсного значения и составляла 1,1 (0,5; 4,3) нмоль/л, однако у пациентов с сепсисом, осложнившимся течением вирусной пневмонии, уровень ПАДМ повышался значительно более существенно – до 2,8 (1,1; 5,7) нмоль/л и значимо ($p = 0,0019$).

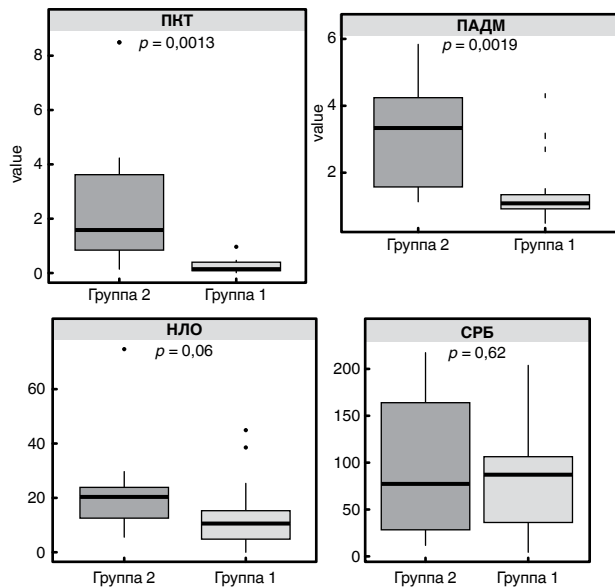


Рис. 1. Диаграммы размаха (box plots) для проадреномедулина, прокальцитонина, С-реактивного белка и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения у пациентов 1-й и 2-й групп на момент исключения/подтверждения присоединения бактериальной инфекции

Fig. 1. Box plots for proadrenomedullin, procalcitonin, C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio in the patients of groups 1 and 2 at the time of exclusion/confirmation of the bacterial infection

При сопоставлении данных между группами, сформированными с учетом исхода, выявлена следующая картина (рис. 2). Исходные уровни ПАДМ у выживших и умерших значимо различались: в группе выживших медиана была равна 0,99 (0,5; 3,14) нмоль/л, а в группе умерших – 2,70 (0,94; 5,86) нмоль/л. Проверка практической значимости такого различия и возможности использования показателей ПАДМ в качестве про-

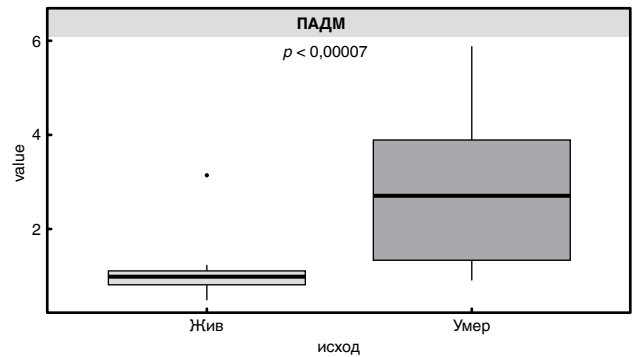


Рис. 2. Диаграмма размаха значений проадреномедулина у выживших и умерших пациентов

Fig. 2. Box plot of the range of proadrenomedullin values in surviving and deceased patients

гностического критерия тяжести течения и исхода заболевания проведена с помощью линейной регрессии. В силу того, что забор крови на исследование (как первичное, так и повторное) совершали по мере необходимости, а не в заранее определенные временные интервалы пребывания пациента в ОРИТ, за точку отсчета выбрали дату исхода (перевод из ОРИТ/смерть) с последующей нумерацией дней, в которые оценивался уровень ПАДМ, ретроградно (с отсчетом от даты исхода назад).

На рис. 3 отображена динамика показателя в группах выживших и умерших пациентов. У выживших пациентов динамика показателя имела линейное распределение в течение всего периода пребывания в ОРИТ. У умерших пациентов в течение 20 сут до летального исхода наблюдалась тенденция к значимому нарастанию показателя, который достигал максимума к конечной (нулевой) точке.

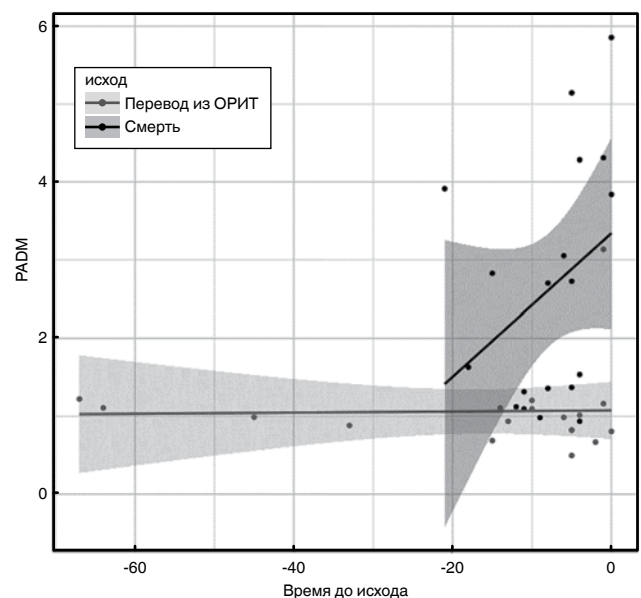


Рис. 3. Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших пациентов

Fig. 3. Regression curves for PADM in surviving and deceased patients

Отчетливое нарастание уровня ПАДМ демонстрировало связь с исходом, поскольку межгрупповая разница его средних значений была очень близка к значимой ($p = 0,0674$). При исключении из выборки умерших «септических» больных средний уровень ПАДМ среди оставшихся пациентов, причиной смерти которых явилась исключительно вирусная пневмония, оказался значимо выше на 2,75 единицы, чем у выживших ($p = 0,0001$), а динамика его нарастания приобрела статистическую значимость ($p = 0,00338$) (рис. 4). Полагаем, что расширение исследуемой выборки может повысить точность полученной модели и для лиц с неблагоприятным исходом вследствие присоединившегося сепсиса.

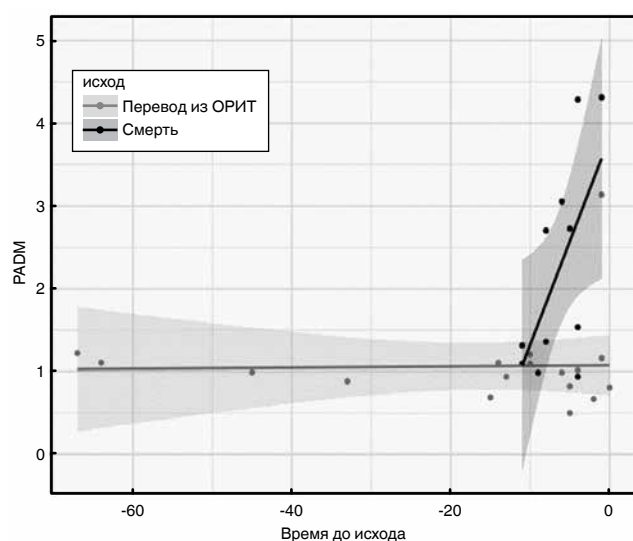


Рис. 4. Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших без учета пациентов с сепсисом

Fig. 4. Regression curves for PADM in surviving and deceased patients excluding patients with sepsis

Обсуждение

Измерение сывороточной концентрации АДМ технически выполнить сложно, так как он обладает коротким периодом полураспада (22 мин) [5, 7, 10, 11], быстро разрушается протеазами и формирует комплексы с циркулирующим фактором комплемента Н [12, 14, 18]. Для практики выход найден в определении его фрагмента – ПАДМ (MR-proADM или ProADM), который отщепляется от молекулы-предшественника в соотношении 1 : 1. ПАДМ позиционируется в качестве нефункционального побочного продукта АДМ, не подвергающегося протеолизу и связыванию в тканях, но отражающего концентрацию АДМ [20].

Ген самого АДМ экспрессируется в широком диапазоне тканей, но основным местом его экспрессии является эндотелий сосудов, а также кардиомиоциты, эндокринные клетки, макрофаги, некоторые опухолевые клетки [9]. По своей структуре молекула АДМ сходна с пептидом, связанным с геном каль-

цитонина – calcitonin gene-related peptide (CGRP), а его синтез, как и синтез ПКТ, может происходить под действием провоспалительных цитокинов и липополисахаридов [7].

Показано, что у пациентов с сепсисом повышается концентрация ПАДМ (соответственно, и АДМ) и что это повышение коррелирует с выраженностью воспалительной реакции, а следовательно, с тяжестью течения заболевания [5, 13, 17, 21]. Повышенный уровень ПАДМ зафиксирован также у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей [6]. Однако насколько этот показатель информативен у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и можно ли его использовать для оценки вероятности неблагоприятного исхода заболевания, неясно. Работ на эту тему в литературе мы не обнаружили.

Сопоставление изменений концентрации ПАДМ, СРБ и ПКТ в крови пациентов, заболевших COVID-19, продемонстрировало диагностическую значимость ПАДМ как биомаркера воспаления, имеющего бактериальную природу. Повышение его уровня выше референсного значения в крови пациентов, у которых сепсис осложнял течение вирусной пневмонии, было существенным и значимым. При отсутствии сепсиса уровень ПАДМ на момент первичного исследования тоже повышался (примерно на 30% от нормы), но это повышение было менее отчетливым, чем у «септических» больных, у которых данный показатель превышал норму более чем в 2,5 раза. Фактически изменения ПАДМ были аналогичны сдвигам ПКТ, который тоже резко повышался при присоединении бактериальной инфекции. Одновременная оценка двух показателей с большей уверенностью позволяла считать причиной усугубления дыхательной недостаточности именно бактериальный компонент, что было особенно важно на начальном этапе работы Центра, когда опыт лечения таких пациентов был еще недостаточным. Информативность динамики СРБ, несмотря на зафиксированный значимый и более отчетливый подъем его средних значений у пациентов с присоединившимся сепсисом, представлялась спорной, поскольку на фоне применения специфической антицитокиновой терапии препаратами моноклональных антител к ИЛ-6 и ИЛ-1 β реакция со стороны этого показателя часто отсутствовала или, по крайней мере, не всегда воспринималась как адекватная. Расчет нейтрофильно-лимфоцитарного отношения мы также не отнесли к весомым диагностическим тестам, учитывая угнетение лимфоцитарного ростка кроветворения на фоне тяжелой вирусной инфекции и развитие практически у всех включенных в исследование пациентов абсолютной лимфопении. Результаты данной работы показали лишь пограничную значимость ($p = 0,06$) прироста значений этого показателя, которая была выше установленного нами критерия достоверности изменений ($p < 0,05$).

Приступая к работе, мы надеялись определить в процессе исследования те значения ПАДМ, превышение которых однозначно свидетельствовало бы об осложнении течения вирусной пневмонии бактериальной инфекцией. Однако в связи с тем, что забор крови для первичного обследования проводился у пациентов на разных сроках заболевания и госпитализации, нам не удалось обеспечить число наблюдений, попадающих в определенный временной промежуток, которое было бы достаточным для проведения ROC-анализа. Поэтому не смогли определить точку cut-off, а также чувствительность и специфичность данного биомаркера как критерия, отражающего присоединение бактериального компонента к вирусной пневмонии и, тем более, позволяющего судить о вероятности исхода заболевания. Тем не менее использование линейной регрессии с компоновкой данных в обратном порядке (от исхода к первым дням наблюдения) позволило проанализировать изменение данного показателя в динамике как у выживших пациентов, так и у больных с неблагоприятным течением заболевания. Полученные результаты наглядно показали, что отсутствие повышения концентрации ПАДМ в течение госпитализации может свидетельствовать не только о стабильном течении и правильно выбранной тактике

лечения, но и о высоких шансах на выздоровление. Напротив, нарастание концентрации ПАДМ может свидетельствовать о высокой вероятности неблагоприятного исхода, ассоциированного при COVID-19 с прогрессией вирусной и/или бактериальной инфекции. На данном этапе, характеризующемся поисковым характером лечебной тактики при тяжелых формах заболевания новой коронавирусной инфекцией, это крайне важно для уточнения подходов к лечению с использованием различных целевых препаратов, сорбционных технологий, абортирующих развитие цитокинового шторма. Накопление опыта и данных по использованию ПАДМ позволит конкретизировать его значения, позволяющие четко прогнозировать варианты течения заболевания.

Выводы

1. Оценку уровня ПАДМ в крови можно использовать для уточнения факта присоединения бактериальной инфекции у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV2.
2. Исследование концентрации ПАДМ в динамике позволяет объективизировать представление о направленности течения COVID-19 – благоприятном или неблагоприятном.

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. Руднов В. А., Молдованов А. В., Астафьева М. Н. и др. Клиническое значение содержания проадреномедулина в крови у пациентов с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 5. – С. 36–42. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-36-42.
2. Andaluz-Ojeda D., Cicuéndez R., Calvo D. et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis // J. Infect. – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 136–139. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.002>.
3. Bunton D. C., Petrie M. C., Hillier C. et al. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? // Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – Vol. 103, № 3. – P. 179–201. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.07.002>.
4. Chen Y. X., Li C. S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED // Amer. J. Emerg. med. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1017–1021. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.017>.
5. Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Struck J. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study // Crit. Care. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. R816. <https://doi.org/10.1186/cc3885>.
6. Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Stolz D. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397] // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R96. <https://doi.org/10.1186/cc4955>.
7. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides // Peptides. – 2001. – Vol. 22, № 11. – P. 1693–1711. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00513-7).
8. Fay M. P., Proschan M. Wilcoxon – Mann – Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules // Stat. Surv. – 2010. – № 4. – P. 1–39.
9. Hinson J. P., Kapas S., Smith D. M. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide // Endocrine Rev. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 138–167. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0396>.

REFERENCES

1. Rudnov V.A., Moldovanov A.V., Astafieva M.N. et al. The clinical significance of proadrenomedullin level in blood in sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 5, pp. 36–42. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-36-42.
2. Andaluz-Ojeda D., Cicuéndez R., Calvo D. et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J. Infect.*, 2015, vol. 71, no. 1, pp. 136–139. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.002>.
3. Bunton D.C., Petrie M.C., Hillier C. et al. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacology & Therapeutics*, 2004, vol. 103, no. 3, pp. 179–201. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.07.002>.
4. Chen Y.X., Li C.S. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. *Amer. J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1017–1021. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.017>.
5. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Struck J. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit. Care*, 2005, vol. 9, no. 6, pp. R816. <https://doi.org/10.1186/cc3885>.
6. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D. et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit. Care*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. R96. <https://doi.org/10.1186/cc4955>.
7. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides*, 2001, vol. 22, no. 11, pp. 1693–1711. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00513-7).
8. Fay M.P., Proschan M. Wilcoxon – Mann – Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Stat. Surv.*, 2010, no. 4, pp. 1–39.
9. Hinson J.P., Kapas S., Smith D.M. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Rev.*, 2000, vol. 21, no. 2, pp. 138–167. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0396>.

10. Jougasaki M., Burnett J. C. Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 66, № 10. – P. 855-872. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00358-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00358-6).
11. Kato J., Tsuruda T., Kitamura K. et al. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. S113-S119. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.1.505>.
12. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma // *Biochem. Biophys. Res. Communicat.* – 1993. – Vol. 192, № 2. – P. 553-560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>.
13. Marino R., Struck J., Maisel A. S. et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. R34. 14 <https://doi.org/10.1186/cc13731>.
14. Martinez A., Pio R., Zipfel P. F. et al. Mapping of the adrenomedullin-binding domains in human complement factor H // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. S55-S59. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.s55>.
15. Mendenhall W. M., Sincich T. L. Statistics for Engineering and the Sciences. – CRC Press, 2016. ISBN 9781498731850.
16. Montrucchio G., Sales G., Rumbolo F. et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: an observational prospective study. – 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-56715/v1>.
17. Nishio K., Akai Y., Murao Y. et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25, № 6. – P. 953-957. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.160.1.9810006>.
18. Pio R., Martinez A., Unsworth E. J. et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners // *J. Biol. Chemistry.* – 2001. – Vol. 276, № 15. – P. 12292-12300. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007822200>.
19. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
20. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N. G. et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD // *Chest.* – 2008. – Vol. 134, № 2. – P. 263-272. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0047>.
21. Struck J., Morgenthaler N. G., Bergmann A. et al. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients // *Peptides.* – 2004. – Vol. 25, № 8. – P. 1369-1372. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.06.019>.
22. Team R. C., DC R. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2012 // URL <https://www.R-project.org>. – 2019.
23. Wickham H. ggplot2: elegant graphics for data analysis. – Springer, 2016. – 213 p. doi 10.1007/978-0-387-98141-3.
10. Jougasaki M., Burnett J.C.Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci.*, 2000, vol. 66, no. 10, pp. 855-872. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00358-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00358-6).
11. Kato J., Tsuruda T., Kitamura K. et al. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles. *Hypertens. Res.*, 2003, vol. 26, pp. S113-S119. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.1.505>.
12. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Communicat.*, 1993, vol. 192, no. 2, pp. 553-560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>.
13. Marino R., Struck J., Maisel A.S. et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. R34. 14 <https://doi.org/10.1186/cc13731>.
14. Martinez A., Pio R., Zipfel P.F. et al. Mapping of the adrenomedullin-binding domains in human complement factor H. *Hypertens. Res.*, 2003, vol. 26, pp. S55-S59. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.s55>.
15. Mendenhall W.M., Sincich T.L. Statistics for Engineering and the Sciences. CRC Press, 2016, ISBN 9781498731850.
16. Montrucchio G., Sales G., Rumbolo F. et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: an observational prospective study. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-56715/v1>.
17. Nishio K., Akai Y., Murao Y. et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 1997, vol. 25, no. 6, pp. 953-957. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.160.1.9810006>.
18. Pio R., Martinez A., Unsworth E.J. et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J. Biol. Chemistry*, 2001, vol. 276, no. 15, pp. 12292-12300. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007822200>.
19. 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, no. 8, pp. 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
20. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*, 2008, vol. 134, no. 2, pp. 263-272. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0047>.
21. Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A. et al. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*, 2004, vol. 25, no. 8, pp. 1369-1372. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.06.019>.
22. Team R.C., DC.R. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing, 2012. Available: <https://www.R-project.org>. 2019.
23. Wickham H. ggplot2: elegant graphics for data analysis. Springer, 2016, 213 p. doi 10.1007/978-0-387-98141-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Малинина Дарья Анатольевна

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии,
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии № 1 Научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: Daryamalinina1105@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Darya A. Malinina

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Unit no. 1 of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: Daryamalinina1105@gmail.com

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com

Афанасьев Алексей Андреевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: alex-tyf@mail.ru

Станевич Оксана Владимировна

врач-инфекционист.

Бакин Евгений Александрович

кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИИ ДОГуТ им. Р. М. Горбачевой.

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Deputy Head of Anesthesiology and Intensive Care Research Clinical Center,
Deputy Chief Doctor of University Clinic
in Anesthesiology and Intensive Care.
Email: irina_shlyk@mail.ru

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Head of Anesthesiology
and Intensive Care Research Clinical Center.
Email: polushin1@gmail.com

Aleksey A. Afanasiev

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1
of Research Clinical Center of Anesthesiology
and Intensive Care.
Email: alex-tyf@mail.ru

Oksana V. Stanevich

Infectious Diseases Specialist.

Evgeniy A. Bakin

Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.



Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ

А. В. САМОРОДОВ¹, К. Н. ЗОЛОТУХИН¹, Д. В. ЗАБОЛОТСКИЙ², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ², Л. И. БАШИРОВА¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение системы гемостаза пациентов с установленной новой коронавирусной инфекцией и сопоставление полученных данных с результатами показателей системы гемостаза пациентов с состоявшимся тромбозом глубоких вен / тромбоэмболией легочной артерии без COVID-19.

Материалы и методы. В рамках одноцентрового проспективного исследования с ретроспективным контролем на базе анестезиолого-реанимационного отделения № 1 ГБУЗ «РКБ им. Г. Г. Куватова» в апреле – мае 2020 г. проведено исследование системы гемостаза пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, в 2012–2014 гг. – пациентов с диагностированным венозным тромбозом и группы здоровых добровольцев.

Результаты. Оценка системы гемостаза у пациентов с тромбозом и пациентов с COVID-19 демонстрирует однотипные изменения: увеличиваются показатели MA, Angle, G по данным тромбоэластографии, а также повышаются уровни D-димера, фибриногена и снижается активность антитромбина III.

Заключение. Тромбоэластография может иметь решающее значение для точной идентификации пациентов с повышенным риском тромбоза и тем самым, возможно, позволяет избежать ненужной антикоагулянтной терапии у пациентов с низким риском тромбоза.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоэластография, тканевой фактор, тромбоз

Для цитирования: Самородов А. В., Золотухин К. Н., Заболотский Д. В., Александрович Ю. С., Баширова Л. И. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39–44. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44

Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit

A. V. SAMORODOV¹, K. N. ZOLOTUKHIN¹, D. V. ZABOLOTSKIY², YU. S. ALEKSANDROVICH², L. I. BASHIROVA¹

¹Bashkirsky State Medical University, Ufa, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the hemostatic system of patients diagnosed with the novel new coronavirus infection and compare the data obtained with hemostatic system parameters in patients with advanced deep vein thrombosis/pulmonary embolism without COVID-19.

Subjects and methods. A single-center prospective study with retrospective control was conducted in Anesthesiological and Intensive Care Department No. 1 of Kuvatov State Medical University (Ufa) in April - May 2020, the objective of the study was to investigate the hemostatic system of patients with confirmed new coronavirus infection, patients diagnosed with venous thrombosis in 2012-2014, and a group of healthy volunteers.

Results. Evaluation of the hemostasis system in patients with thrombosis and patients with COVID-19 demonstrates the same type of changes: MA, Angle, G indices increase according to thromboelastography results, as well as D-dimer and fibrinogen levels increase, while antithrombin III activity decreases.

Conclusion. Thus, TAG may be crucial for accurate identification of patients with advanced increased risk of thrombosis and thus possibly avoid unnecessary anticoagulation in patients at low risk of thrombosis.

Key words: COVID-19, thromboelastography, tissue factor, thrombosis

For citations: Samorodov A.V., Zolotukhin K.N., Zabolotskiy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Bashirova L.I. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 39-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44

Для корреспонденции:
Самородов Александр Владимирович
E-mail: avsamorodov@gmail.com

Correspondence:
Aleksandr V. Samorodov
Email: avsamorodov@gmail.com

Вспышка новой коронавирусной инфекции, впервые обнаруженная в Ухане в декабре 2019 г., привела к всемирной пандемии; 26% из всех госпитализированных с SARS-CoV-2 пациентов нуждались в дальнейшем лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [11]. Кроме того, эта пандемия вызвала беспрецедентную мобилизацию системы здравоохранения и медицинского образования, что обусловило в том числе экспоненциально растущее число публикаций, не-

обходимость их быстрого и качественного анализа и своевременное внедрение передовых диагностических и терапевтических стратегий в клиническую практику [6, 7].

На сегодня общепризнанным является факт, что коагулопатия при коронавирусной инфекции сопровождается высокой смертностью и более частым развитием тромбозов [8]. Установлено, что одним из наиболее грозных осложнений новой коронавирусной инфекции является высокий риск

развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТГВ/ТЭЛА): риск ТЭЛА значительно выше у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с COVID-19 [12]; у 20% пациентов диагностируют венозный тромбоз, несмотря на рутинную профилактику; лишь 13% ТГВ протекают с наличием симптомов [14].

Тромбоэластография (ТЭГ) – метод, позволяющий интегрально проводить оценку ключевых этапов коагуляции, начиная от образования первых нитей фибрина и заканчивая деградацией сгустка. ТЭГ позволяет быстро диагностировать кровотечение, откорректировать объем гемотрансфузионных сред, является неотъемлемым компонентом концепции “point of testing care” в условиях реанимации и интенсивной терапии, входит в клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи [1, 4, 17]. Принимая во внимание факт высокой эффективности данного глобального теста гемостаза и отсутствие его в национальных и зарубежных рекомендациях по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией, представляется целесообразной оценка его диагностической и прогностической роли в выявлении пациентов с факторами высокого риска развития тромбозов на фоне COVID-19. В этой связи основной целью данной работы является изучение системы гемостаза пациентов с верифицированной новой коронавирусной инфекцией и сопоставление полученных данных с результатами показателей системы гемостаза пациентов с состоявшимся тромбозом ТГВ/ТЭЛА без COVID-19.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного исследования с ретроспективным (историческим) контролем на базе анестезиолого-реанимационного отделения № 1 ГБУЗ «РКБ им. Г. Г. Куватова» (г. Уфа) в апреле – мае 2020 г. проведено исследо-

вание системы гемостаза пациентов ($n = 20$) с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (протокол № 4 от 11.04.2020 г.). В исследовании принимали участие пациенты с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 мазком из зева и носа и при наличии КТ-2 рентгенологической картины. Для сравнения с показателями системы гемостаза здоровых добровольцев и пациентов с тромбозом использованы данные собственного предыдущего исследования [5]. Для этого сформирована выборка из пациентов ($n = 20$), находящихся в анестезиолого-реанимационном отделении в 2012–2014 гг., и сформирована контрольная группа здоровых добровольцев ($n = 20$), которая не различалась по основным критериям от исследуемых групп пациентов. Информированное согласие получено у всех участников исследования до забора крови. Клинические и демографические показатели представлены в табл. 1.

Оценку уровня тяжести состояния пациента, степени органных дисфункций, биохимических, коагулогических показателей осуществляли в соответствии с планом комплексной интенсивной терапии. Комплексную интенсивную терапию новой коронавирусной инфекции у всех пациентов проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020)» [2].

Забор крови проводили однократно на момент поступления в ОРИТ с использованием систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови использовали 3,8%-ный раствор цитрата натрия в соотношении 9 : 1.

ТЭГ выполняли при помощи аппарата TEG 5000 (Haemoscope Corporation, США). При анализе тромбоэластограмм определяли общую тенденцию коагуляции (R), функциональную активность тромбоцитов и фибриногена (MA, Angle), актив-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики

Table 1. Clinical and demographic characteristics

Характеристики	Все пациенты, $n = 60$	Контрольная группа, $n = 20$	Группа тромбоза, $n = 20$	p	Группа SARS-CoV-2, $n = 20$	p
Возраст, годы	55,6 (52,6–61,3)	54,1 (50,2–58,4)	53,1 (50,3–59,6)	0,74	55,7 (52,6–60,1)	0,45
Мужской пол, абс. (%)	35 (58,3)	12 (60,0)	11 (55,0)	0,91	12 (60,0)	0,67
Сопутствующая патология, абс. (%)						
Сахарный диабет	12 (20,0)	4 (20,0)	4 (20,0)	0,61	4 (20,0)	0,78
Нурение	11 (18,3)	4 (20,0)	4 (20,0)	0,81	3 (15,0)	0,29
Онкология	3 (5,0)	1 (1,6)	1 (1,6)	0,94	1 (1,6)	0,95
Тяжесть состояния на момент поступления						
APACHE II	16,2 (14,3–19,8)	–	17,3 (15,6–18,9)	–	16,5 (13,7–19,1)	–
SOFA	5,7 (4,2–7,3)	–	6,2 (5,6–7,9)	–	6,1 (5,3–7,8)	–
ИВЛ, абс. (%)	2 (3,3)	–	1 (1,6)	–	1 (1,6)	–

Примечание: p – уровень статистической значимости в сравнении с группой здоровых добровольцев;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ность фибринолиза (CLT) и физико-механические свойства образовавшихся сгустков (G). В качестве активатора ТЭГ использовали 0,2 М раствор CaCl₂, 20 мкг рекомбинантного тканевого фактора (Innovin®, Dade Behring, Германия) и 3 МЕ/мл тромбина («Технология-Стандарт», Россия).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса (для независимых наблюдений) и Фридмана (для повторных наблюдений). Критический уровень значимости *p* для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты исследования системы гемостаза пациентов с SARS-CoV-2 и тромбозом представлены в табл. 2.

Тромбоэластография

ТЭГ цитратной крови, активированной тканевым фактором и тромбином здоровых добровольцев. Результаты регистрации тромбоэластограмм образцов цитратной крови, активированных тканевым фактором и тромбином (табл. 2), демонстрируют увеличение показателя Angle, характеризующего скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование. Данный показатель увеличивается в среднем на 37,3% (*p* ≤ 0,001) при действии тканевого фактора и на 70,9% – тромбина (*p* ≤ 0,001). Показатель МА, характеризующий активность тромбоцитов, при действии тканевого фактора повышается в среднем на 87,4% относительно контроля. Наиболее значимым в нашем исследовании является показатель прочности сгустка (G). Данный показатель в

условиях активации свертывания тканевым фактором и тромбином статистически значимо увеличивается на 49,1 и 85,9% соответственно (*p* < 0,05). Результаты, полученные на данном этапе, полностью соотносятся с данными литературы и объясняются особой ролью избытка тромбина и тканевого фактора в развитии тромбоза [15].

Группа SARS-CoV-2. Время реакции (R), характеризующее первую стадию свертывания крови (свертывание плазмы), оставалось на уровне контрольных значений. Значение Angle увеличилось на 31,3% (*p* < 0,05) и 19,6% (*p* < 0,05) в сравнении с контрольными значениями рекальцифицированной ТЭГ и группой ТГВ/ТЭЛА соответственно. Показатель МА, характеризующий способность тромбоцитов к агрегации, ретракции и реакции высвобождения, в 2 раза выше значений контрольных ТЭГ, активированных CaCl₂ и тромбином. Показатель прочности сгустка (G) выше на 47,5% (*p* < 0,05) контрольных значений CaCl₂, но уступает на 25,4% (*p* < 0,05) значениям ТЭГ, активированных тромбином. Показатели фибринолиза характеризуются отсутствием статистически значимой разницы по сравнению с ТЭГ, активированной кальцием. Сопоставление экспериментальных данных с показателями пациентов группы SARS-CoV-2 демонстрирует одинаковую лабораторную картину с показателями ТЭГ здоровых добровольцев в условиях избытка тканевого фактора.

Группа тромбоза. Результаты ТЭГ характеризовались схожими с группой SARS-CoV-2 изменениями, которые, за исключением прочности сгустка, носили менее выраженный характер. Показатель МА ниже значений группы SARS-CoV-2 в среднем на 32,4% (*p* < 0,05), но показатель G выше на 43,5%. Показатели фибринолиза оставались на уровне контрольных значений.

Другие показатели системы гемостаза

Из данных табл. 2 видно, что рутинные тесты оценки системы гемостаза для групп тромбоза и

Таблица 2. Показатели системы гемостаза исследуемых групп и здоровых добровольцев Me (25-75)

Table 2. Hemostatic parameters of the studied groups and healthy volunteers Me (25-75)

Показатель	Контроль			SARS-CoV-2	ТГВ/ТЭЛА
	CaCl ₂	ТФ	ТР		
R, мин	12,8 (10,3–15,6)	9,7 (7,4–10,6) [#]	5,2 (4,7–6,3) ^{**}	11,9 (10,3–12,4) [†]	14,8 (12,5–15,2) [†]
Angle, град	44,7 (39,8–49,4)	61,4 (59,1–63,8) [#]	76,3 (63,6–79,8) ^{**}	65,1 (53,7–68,4) ^{#†}	52,3 (49,7–62,4) ^{**†}
МА, мм	57,3 (54,2–61,2)	107,4 (95,2–111,8) [#]	68,4 (66,1–70,2) [#]	119,8 (94,8–121,7) ^{#†}	81,4 (79,6–86,9) ^{**†§}
G, дин/см ²	5,7 (4,5–7,9)	8,5 (8,1–9,2) [#]	10,6 (9,4–12,3) ^{**}	8,4 (7,9–9,1) [†]	12,5 (10,4–15,2) ^{**†§}
CLT, мин	38,7 (35,4–42,4)	44,6 (42,3–47,8) [#]	45,6 (43,2–47,4) [#]	39,7 (38,4–43,5) [†]	32,7 (29,7–34,2) [†]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	149 (136–152)	–	–	136 (127–145)	142 (131–149)
АПТВ, с	27,4 (24,6–28,3)	–	–	24,1 (22,7–27,5)	26,9 (24,2–28,5)
ПВ, с	21,4 (20,3–24,5)	–	–	20,8 (20,1–22,4)	21,5 (20,1–23,9)
Фибриноген, г/л	2,9 (2,1–3,5)	–	–	4,7 (4,1–5,2) [#]	4,2 (3,9–5,6) [#]
D-димеры, нг/мл	350,9 (240,2–400,6)	–	–	745,4 (721,6–810,5) [#]	950,6 (910,4–1 000,5) ^{#§}
Антитромбин III, %	73,2 (64,5–78,3)	–	–	54,3 (48,2–59,6) [#]	45,4 (40,1–52,6) ^{#§}

Примечание: ТФ – тканевой фактор, ТР – тромбин; [#]*p* < 0,05 – в сравнении с CaCl₂, ^{*}*p* < 0,05 – в сравнении с ТФ, [†]*p* < 0,05 – в сравнении с ТР, [§]*p* ≤ 0,05 – SARS-CoV-2 против ТГВ/ТЭЛА

SARS-CoV-2 характеризовались одинаковыми изменениями: стандартные коагуляционные тесты (активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ и протромбиновое время – ПВ) находились в пределах референтных значений; отмечался рост уровня фибриногена и D-димеров; снижалась активность антитромбина III. При этом следует отметить, что группы тромбоза и SARS-CoV-2 статистически значимо различались только по количеству D-димеров (745,4 против 950,6; $p < 0,05$) и активности антитромбина III (54,3 против 45,4; $p < 0,05$).

Обсуждение

Согласно данным когортного исследования Saskia Middeldorp et al., совокупные случаи венозного тромбоза у пациентов с COVID-19 на 7, 14 и 21-е сут составляли 16% (95%-ный ДИ 10–22), 33% (95%-ный ДИ 23–43) и 42% (95%-ный ДИ 30–54) соответственно. При этом кумулятивная доля венозных тромбозов была выше у пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии (26% (95%-ный ДИ 17–37), 47% (95%-ный ДИ 34–58) и 59% (95%-ный ДИ 42–72) на 7, 14 и 21-е сут), чем в профильных/инфекционных отделениях (5,8% (95%-ный ДИ 1,4–15), 9,2% (95%-ный ДИ 2,6–21) на 7, 14 и 21-е сут) [14]. Эти данные согласуются с результатами другого проспективного когортного исследования D. Wichmann et al. (2020), в котором показано, что массивная ТЭЛА была причиной смерти у 33% пациентов с COVID-19 на фоне ТГВ, а двусторонний ТГВ был найден, по результатам аутопсии, у 25% пациентов без признаков ТЭЛА [19].

Оценка системы гемостаза у пациентов с тромбозом и пациентов с COVID-19 в нашем исследовании выявила однотипные изменения: увеличение показателя MA, Angle, G по данным ТЭГ, а также повышение уровня D-димеров, количества фибриногена и снижение активности антитромбина III. Можно предположить, что полученные результаты подтверждают концепцию о том, что гиперкоагуляция, определяемая ТЭГ, связана с тяжелым нарушением гемостаза и, вероятно, способствует развитию ТЭЛА или ТГВ нижних конечностей, наблюдаемых у пациентов с COVID-19.

Исследования, посвященные нарушению гемостаза при COVID-19, немногочисленны и природа данного явления окончательно не установлена. N. Tang et al. (2020) объясняли нарушения системы гемостаза при COVID-19 развитием ДВС-синдрома. Однако данное предположение было основано исключительно на высоком уровне D-димера,

удлинении ПВ и АПТВ, низком количестве тромбоцитов [16]. Как причины гиперкоагуляции, способствующие высокой смертности, обсуждаются потенциально предотвратимые микрососудистые и макрососудистые тромбозы с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая острое повреждение миокарда и инфаркт [10, 13].

Еще одним объяснением гиперкоагуляции может служить особенность течения COVID-19 как инфекционного процесса. Провоспалительные цитокины являются модуляторами коагуляции и активации фибринолиза и могут являться еще одним достоверным подтверждением прокоагулянтного дисбаланса у пациентов с COVID-19, что может объяснять и высокий уровень фибриногена [18]. Повышенные уровни фактора фон Виллебранда, обнаруженные рядом авторов, а также локализация инфекционного процесса во всех обильно васкуляризованных органах могут быть объяснены эндотелиальной дисфункцией при COVID-19 [12]. Также гиперкоагуляция может быть обусловлена наличием большого количества циркулирующих микровезикул. Микровезикулы представляют собой цитоплазматические микрочастицы, происходящие из тромбоцитов или моноцитов, которые несут прокоагулянтный актив родительских клеток, в том числе и тканевой фактор. Именно поэтому микровезикулы являются независимыми детерминантами венозной тромбоэмболии [3, 9]. Результаты проведенного исследования демонстрируют идентичный характер нарушений по данным ТЭГ у пациентов с COVID-19 и модельной системой в условиях избытка тканевого фактора, что косвенно может свидетельствовать о существенной роли микровезикул в реализации гиперкоагуляции при данном состоянии.

Выводы

1. Оценка системы гемостаза у пациентов с тромбозом и пациентов с COVID-19 демонстрирует однотипные изменения: увеличиваются показатели MA, Angle, G по данным ТЭГ, а также повышаются уровни D-димера, фибриногена и снижается активность антитромбина III.
2. Гиперкоагуляция у пациентов с COVID-19 требует своевременной диагностики, адекватной терапевтической коррекции и мониторинга эффективности проводимой терапии.
3. В этом контексте перспективным является использование ТЭГ, что позволит своевременно идентифицировать больных с повышенным риском тромбоза и тем самым, возможно, избежать назначения ненужной антикоагулянтной терапии у пациентов с низким риском тромбоза.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Бакиров Б. А., Сахаутдинова И. В., Марон А. Д. Особенности системы гемостаза у беременных с осложненным акушерским анамнезом // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 125–129. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4» (27.03.2020). <https://base.garant.ru/73812452>.
- Гомзикова М. О., Тайфуллина Р. Ф., Мустафин И. Г. и др. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний // Гены и клетки. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 6–11. <https://genesells.ru/article/membrannyye-mikrovezikulyi-biologicheskie-svoystva-i-uchastie-v-patogeneze-zabolevaniy>.
- Гриценко Т. А., Косякова Ю. А., Давыдкин И. Л., Данилова О. Е., Кривова С. П., Кузьмина Т. П., Кудлай Д. А., Куртов И. В., Наумова К. В., Осадчук А. М., Рогозина Л. А., Степанова Т. Ю., Федорова О. И., Хайретдинов Р. К. Бolestи крови в амбулаторной практике; под ред. И. Л. Давыдкина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 272 с. DOI:10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272.
- Золотухин К. Н., Крюгер Ф., Самородов А. В. Низкий уровень антитромбина III как предиктор развития тромботических осложнений у пациентов хирургического профиля // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 52–56. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-52-56>.
- Иванов Д. О., Александрович Ю. С., Орел В. И. и др. Пандемия коронавирусной инфекции: вызовы высшему медицинскому образованию и реагирование // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 5–12. DOI: 10.17816/PED1135-12.
- Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгальук И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, №2. – С. 123-131.
- Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnle M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 120–128. DOI:10.1056 / NEJMoa2015432.
- Bucciarelli P., Martinelli I., Artoni A. et al. Circulating microparticles and risk of venous thromboembolism // Thromb. Res. – 2012. – Vol. 129. – P. 591–597. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.08.020.
- Dolnikoff M., Duarte-Neto A. N., de Almeida Monteiro R. A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1517–1519. DOI: 10.1111/jth.14844.
- González-Castroa A., Escudero-Achaa P., Penasco Y., Leizaola O. et al. Intensive care during the 2019-coronavirus epidemic // Med. Intens. – 2020. – Vol. 44, № 6. – P. 351–362. DOI: 10.1016/j.medic.2020.06.001.
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intens. Care Med. – 2020. – Vol. 1. – P. 10. DOI:10.1007/s00134-020-06062-x.
- Klok F. A., Kruip M. H., van der Meer N. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb. Res. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147. DOI: 10.1016 / j.2020.04.013.S. 0049-3848(20)30120-1.
- Middelorp S., Coppens M., van Haaps T. F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888.
- Podoplelova N. A., Sveshnikova A. N., Kotova Y. N. et al. Coagulation factors bound to procoagulant platelets concentrate in cap structures to promote clotting // Blood. – 2016. – Vol. 128. – P. 1745–1755. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-696898>.
- Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
- Thomas W., Samama C. M., Greinacher A. et al. Subcommittee on Perioperative and Critical Care. The utility of viscoelastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH // J. Thromb. Haemost. – 2018. – Vol. 16. – P. 2336–2340. DOI: 10.1111/jth.14265.
- Vazquez-Garza E., Jerjes-Sanchez C., Navarrete A. et al. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians // J. Thromb. Thrombolysis. – 2017. – Vol. 44. – P. 377–385. DOI: 10.1007/s11239-017-1528-7.
- Wichmann D., Sperhake J. P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 // Ann. Intern. Med. – 2020. – Vol. 173, № 4. – P. 268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.

REFERENCES

- Bakirov B.A., Sakhautdinova I.V., Maron A.D. Parameters of the hemostasis system in pregnant women with a complicated obstetric history. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 125–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>.
- Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Version no. 4. (27.03.2020). <https://base.garant.ru/73812452>.
- Gomzikova M.O., Gayfullina R.F., Mustafin I.G. et al. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in the pathogenesis of diseases. *Geny i Kletki*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 6–11. (In Russ.) <https://genesells.ru/article/membrannyye-mikrovezikulyi-biologicheskie-svoystva-i-uchastie-v-patogeneze-zabolevaniy>.
- Gritsenko T.A., Kosyakova Yu.A., Davydkin I.L., Danilova O.E., Krivova S.P., Kuzmina T.P., Kudlay D.A., Kurtov I.V., Naumova K.V., Osadchuk A.M., Rogozina L.A., Stepanova T.Yu., Fedorova O.I., Khayretdinov R.K. *Bolezni krovi v ambulatornoy praktike*. [Blood diseases in outpatient practice]. I.L. Davydkin, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 272 p. DOI:10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272.
- Zolotukhin K.N., Kryuger F., Samorodov A.V. Low antithrombin III levels as a predictor of thrombotic complications in surgical patients. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-52-56>.
- Ivanov D.O., Alekandrovich Yu.S., Orel V.I. et al. Coronavirus pandemic: challenge and response to higher medical education. *Pediatr*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 5–12. (In Russ.) doi: 10.17816/PED1135-12.
- Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, pp. 123–131. (In Russ.)
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnle M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, no. 2, pp. 120–128. DOI:10.1056 / NEJMoa2015432.
- Bucciarelli P., Martinelli I., Artoni A. et al. Circulating microparticles and risk of venous thromboembolism. *Thromb. Res.*, 2012, vol. 129, pp. 591–597. doi: 10.1016/j.thromres.2011.08.020.
- Dolnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844.
- González-Castroa A., Escudero-Achaa P., Penasco Y., Leizaola O. et al. Intensive care during the 2019-coronavirus epidemic. *Med. Intens.*, 2020, vol. 44, no. 6, pp. 351–362. doi: 10.1016/j.medic.2020.06.001.
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 1, pp. 10. DOI:10.1007/s00134-020-06062-x.
- Klok F.A., Kruip M.H., van der Meer N.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.*, 2020, vol. 191, pp. 145–147. doi: 10.1016 / j.2020.04.013.S. 0049-3848(20)30120-1.
- Middelorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 8, pp. 1995–2002. doi: 10.1111/jth.14888.
- Podoplelova N.A., Sveshnikova A.N., Kotova Y.N. et al. Coagulation factors bound to procoagulant platelets concentrate in cap structures to promote clotting. *Blood*, 2016, vol. 128, pp. 1745–1755. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-696898>.
- Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Thomas W., Samama C.M., Greinacher A. et al. Subcommittee on Perioperative and Critical Care. The utility of viscoelastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.*, 2018, vol. 16, pp. 2336–2340. doi: 10.1111/jth.14265.
- Vazquez-Garza E., Jerjes-Sanchez C., Navarrete A. et al. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2017, vol. 44, pp. 377–385. doi: 10.1007/s11239-017-1528-7.
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, no. 4, pp. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
450003, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Самородов Александр Владимирович

доктор медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ИДПО.
E-mail: avsamorodov@gmail.com

Золотухин Константин Николаевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ИДПО.
E-mail: lkbros5@mail.ru

Баширова Линара Ирековна

ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической
фармакологии.
E-mail: lindadeireko.lb@gmail.com

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

Заболотский Дмитрий Владиславович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии
им. проф. В. И. Гордеева.
E-mail: zdv4330303@gmail.com

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и неотложной педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: jalex1963@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bashkirsky State Medical University,
3, Lenina St.,
Ufa, 450003.

Aleksandr V. Samorodov

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care
Department with Professional Development Training.
Email: avsamorodov@gmail.com

Konstantin N. Zolotukhin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Professional Development Training.
Email: lkbros5@mail.ru

Linar I. Bashirova

Assistant of Pharmacology Department
with Training in Clinical Pharmacology.
Email: lindadeireko.lb@gmail.com

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

Dmitriy V. Zabolotskiy

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Pediatric Anesthesiology,
Intensive and Emergency Care Department
Named after V.I. Gordeev.
Email: zdv4330303@gmail.com

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatric
Anesthesiology, Intensive and Emergency Care Department
within Professional Development Unit.
Email: jalex1963@mail.ru



Проблемы оценки тяжести состояния пожилых пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

В. И. САХАРОВ¹, П. И. МИРОНОВ², И. А. РУСЛЯКОВА³, В. А. РУДНОВ⁴

¹Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, г. Уфа, РФ

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, РФ

⁴Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Известно, что наибольшие сложности при оценке прогноза исхода тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) возникают у пожилых больных с пневмонией грамотрицательной этиологии.

Цель: сравнительная оценка дискриминационной способности шкал PSI/PORT, SOFA, APACHE II, MODS-2 у лиц пожилого возраста с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Методы. Дизайн исследования – ретроспективное многоцентровое контролируемое нерандомизированное. Критерии включения: клинико-лабораторный, рентгенологический диагноз ТВП, ассоциированный с *Klebsiella pneumoniae* с оценкой по шкале SOFA 2 балла и более. Тяжесть состояния пациентов и прогноз оценивали по шкалам SOFA, шкале MODS-2 и PSI/PORT – при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в динамике через 72 ч интенсивной терапии и на момент исхода. Оценивали время нахождения в ОРИТ, частоту выявления bacteremia, необходимость в проведении заместительной почечной терапии. Проведен анализ: коморбидной патологии; структуры полиорганной недостаточности; валидности информационной ценности шкал SOFA, APACHE II и MODS-2.

Результаты. Возраст пациента более 70 лет увеличивал риск развития летального исхода в 1,2 раза (OR = 1,21). Не отмечено статистически значимых различий в частоте отдельных нозологий коморбидности. Развитие синдрома полиорганной недостаточности способствовало росту возможности развития гибели пациента более чем в 3 раза (OR = 3,4). Вероятность гибели пациента при появлении в структуре мультиорганной патологии острого почечного повреждения оказалась еще более значимой (OR = 8,5). Только шкалы APACHE II (AUC ROC 0,677 ± 0,053) и SOFA (AUC ROC 0,708 ± 0,052) продемонстрировали умеренную информационную ценность в предсказании риска развития летального исхода у исследуемых больных.

Вывод. При оценке прогноза исхода у пожилых пациентов с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, целесообразно использовать шкалы SOFA и APACHE II.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, дискриминационная способность шкал

Для цитирования: Сахаров В. И., Миронов П. И., Руслякова И. А., Руднов В. А. Проблемы оценки тяжести состояния пожилых пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 45-53. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-45-53

Problems of assessing the severity of the state of elderly patients with community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*

V. I. SAKHAROV¹, P. I. MIRONOV², I. A. RUSLYAKOVA³, V. A. RUDNOV⁴

¹Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

²Bashkirsky State Medical University, Ufa, Russia

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

⁴Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

It is known that the greatest difficulties in predicting the outcome of severe community-acquired pneumonia occur in elderly patients with gram-negative pneumonia.

The objective: to compare the differentiating capacity of the PSI/PORT, SOFA, APACHE II, and MODS-2 scales in elderly patients with severe community-acquired pneumonia caused by *K. pneumoniae*.

Subjects: The study has been designed as retrospective, multicenter, controlled, and non-randomized. Inclusion criteria: clinical and laboratory, x-ray diagnosis of community-acquired pneumonia associated with *Klebsiella pneumoniae* with SOFA scores as 2 and more points. The severity of the patient's condition and prognosis were assessed using the SOFA, MODS-2, and PSI/PORT scales when the patient was admitted to the ICU, further changes in the state were assessed after 72 hours of intensive care and by the outcome. The time spent in the ICU, the frequency of detection of bacteremia, and the need for renal replacement therapy (RRT) were evaluated. The following parameters were analyzed: co-morbidities, structure of multiple organ failure, validity of the information value of SOFA, APACHE II, and MODS-2 scales.

Results. The age of the patient over 70 years increased the risk of death by 1.2 times (OR = 1.21). There were no significant differences in the frequency of individual nosologies of comorbidity. The development of multiple organ failure syndrome increased the possibility of patient death by more than three times (OR = 3.4). The probability of death of the patient when acute renal damage developed in the structure of multi-organ pathology was even more significant (OR = 8.5). Only the APACHE II (AUC ROC 0.677 ± 0.053) and SOFA (AUC ROC 0.708 ± 0.052) scales demonstrated moderate informational value in predicting the risk of death in the studied patients.

Conclusion: When assessing the prognosis of the outcome in elderly patients with severe community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*, it is advisable to use the SOFA and APACHE II scales.

Key words: severe community-acquired pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, differentiating ability of scales

For citations: Sakharov V.I., Mironov P.I., Ruslyakova I.A., Rudnov V.A. Problems of assessing the severity of the state of elderly patients with community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 45-53. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-45-53

Для корреспонденции:
Миронов Петр Иванович
E-mail: mironovpi@mail.ru

Correspondence:
Petr I. Mironov
Email: mironovpi@mail.ru

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) – заболевание, которое по-прежнему сопровождается высокой летальностью, длительным лечением и реабилитацией [10]. Существенное значение в правильном выборе тактики лечения больного при этом играют корректная оценка тяжести состояния больного и прогноз исхода заболевания [1, 14]. Известно, что неточная оценка влияет на характер инициальной интенсивной терапии тяжелой пневмонии, зачастую увеличивает длительность госпитализации, повышая стоимость лечения и реабилитацию пострадавшего [24, 28]. В настоящее время в медицине критических состояний для объективизации оценки прогноза в условиях различных клиник, как правило, используют современные шкалы оценки тяжести состояния [5]. Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней (IDSA/ATS) по лечению внебольничной пневмонии, наиболее чувствительными инструментами в целях выработки показаний для направления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются: индекс тяжести пневмонии PSI, иногда определяемый как шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) [20]. Однако, несмотря на высокую чувствительность индекса PSI/PORT, данная оценочная система имеет явный недостаток в виде низкой специфичности и, как следствие, ведет к гипердиагностике тяжести пневмонии, в особенности у лиц пожилого возраста. В то же время в ряде случаев она недооценивает тяжесть состояния у молодых пациентов с ТВП, не имеющих сопутствующих заболеваний [5, 9]. В исследовании L. Fernandes et al. продемонстрировано увеличение прогностической ценности этого индекса при его сочетании с уровнем прокальцитонина [15]. Хотя в недавней работе по лечению внебольничной пневмонии тактика ее терапии базируется на градации оценки только по шкале PSI [23].

Оценка прогноза исхода ТВП осложняется еще и тем, что это заболевание в сущности является пульмоногенным сепсисом. В настоящее время для диагностики и построения прогноза течения сепсиса предложено множество различных шкал, наибольшую информационную ценность среди которых продемонстрировала шкала оценки тяжести органной дисфункции – SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score) [25]. Некоторые авторы не умаляют значимость предиктивной оценочной системы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и еще одной шкалы динамической оценки тяжести состояния – MODS-2 (Multiple Organ Dysfunction Score) [9, 20]. В дальнейшем показано, что количество баллов по шкале SOFA > 5 у пациентов старше 65 лет связано

с высоким риском неблагоприятного исхода [18]. В исследовании P. Ahnert et al. авторы рекомендуют использовать шкалу SOFA для оценки тяжести ТВП и в качестве отправной точки для исследования биомаркеров и коррекции терапии [11]. Кроме того, на исход заболевания оказывают влияние коморбидный фон и структура органной дисфункции пациента при поступлении в стационар.

Для оценки выраженности коморбидной патологии предложено использовать шкалу и/или индекс Charlson. Данный индекс представляет собой систему оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний с учетом возраста пациента, демонстрирует высокую корреляционную связь с неблагоприятным течением многих хронических заболеваний [7]. Возраст пациента более 65 лет, а также отягощенный коморбидный фон (например, анамнестическое сочетание таких нозологий, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, наличие нутритивной недостаточности) статистически значимо коррелируют с увеличением риска летального исхода при сепсисе [12, 13, 28].

Согласно данным недавних клинических рекомендаций по диагностике и лечению внебольничной пневмонии, наибольшие сложности при оценке прогноза ее исхода возникают у пожилых больных с пневмонией граммотрицательной этиологии [20]. Результаты российского многоцентрового исследования, посвященного этиологии ТВП, указывают на то, что *Klebsiella pneumoniae* в настоящее время становится одним из главных возбудителей ТВП (11,3%) [4]. По данным ряда зарубежных авторов, в Судане *Klebsiella pneumoniae* стала лидирующим граммотрицательным возбудителем внебольничной пневмонии – 42,8%, опередив *P. aeruginosa* (31%) [17]. Причем, согласно результатам микробиологических исследований российских и зарубежных авторов, у больных данного контингента выявляется очень высокая частота полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, в том числе устойчивых и к карбапенемам, что, наряду с вышеописанными факторами, влияет на тяжесть течения и исход заболевания [2, 3, 6, 8, 22].

Цель: сравнительная оценка дискриминационной способности шкал PSI/PORT, SOFA, APACHE II, MODS-2 у лиц пожилого возраста с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

Материал и методы

Дизайн – ретроспективное многоцентровое контролируемое нерандомизированное исследование, которое проводилось на базе ОРИТ терапевтического профиля клиник СЗГМУ им. И. И. Мечникова г. Санкт-Петербурга (46 пациентов) и Республи-

канской клинической больницы им. Г. Г. Куватова г. Уфы (14 пациентов) в течение 2016–2020 гг.

Критерии включения: клинико-лабораторный и рентгенологический диагноз ТБП, ассоциированный с *Klebsiella pneumoniae*, с оценкой по шкале SOFA 2 балла и более. Заболевание развилось вне стационара или позже 4 нед. с момента выписки из стационара, возраст пациентов более 65 лет.

Исследуемые больные разделены на две группы, в каждой по 30 человек: 1-я группа – пациенты с летальным исходом, 2-я группа – выжившие пациенты. Всем пациентам проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки (при стабильном состоянии пациента в прямой и боковой проекциях, у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, – только в прямой). При затруднении в постановке диагноза для оценки эффективности маневра рекрутмента выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки.

Кроме того, пациентам проводили клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, коагулограмму, анализ крови на С-реактивный белок, прокальцитонин, подсчет лейкоцитарного индекса и анизоцитоза нейтрофилов. У всех пациентов в течение 6 ч после поступления в ОРИТ выполняли посев содержимого трахеобронхиального дерева методом бронхоальвеолярного лаважа либо аспирата из нижних дыхательных путей. Проводили забор крови на аэробные и анаэробные среды для стандартного культурального исследования, а также во флаконы BacT/ALERT® 3D (метод MALDI-TOF). Предложены три контрольные точки для оценки клинико-лабораторных данных и состояния пациентов в момент поступления в ОРИТ, определены динамика (любая) во время терапии или при смене АБТ, а также данные на момент исхода. При бактериологическом исследовании образцов промывных вод из трахеобронхиального дерева у всех 60 пациентов выявлена *Klebsiella pneumoniae* в количестве 10^5 КОЕ и более. Частота выявления бактериемии в нашем исследовании составила 58,3% (35 пациентов). Бета-лактамазы расширенного спектра выявлены у 34 (56,0%) пациентов. Для детекции бета-лактамаз использовали фенотипические методы, для определения генов резистентности – метод полимеразной цепной реакции. Продуценты бета-лактамаз (карбапенемаз) выявлены у 28 (46,3%) пациентов и представлены в основном КРС (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) и NDM (металло-бета-лактамазы) – 21 (35,0%) пациент, у 7 (11,3%) пациентов обнаружены сериновые бета-лактамазы, относящиеся к классу ОХА. Полирезистентные микроорганизмы отмечались у 39 (65%) больных, чувствительные только к одному антибиотику – у 16 (26,6%) пациентов.

Тяжесть состояния пациентов и прогноз оценивали по шкалам SOFA, шкале MODS-2 и PSI/PORT – при поступлении пациента в ОРИТ, в динамике

через 72 ч интенсивной терапии и на момент исхода. Определяли продолжительность нахождения в ОРИТ, частоту выявления бактериемии, необходимость в проведении заместительной почечной терапии. Проведен также анализ коморбидной патологии, структуры полиорганной недостаточности, валидности информационной ценности шкал SOFA, APACHE II и MODS-2. При оценке структуры полиорганной недостаточности также использовали различные метрики. Для постановки диагноза острого респираторного дистресс-синдрома использовали берлинские дефиниции, для выявления ДВС-синдрома – шкалу ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis Scoring System). Диагноз острого почечного повреждения (ОПП) выставляли на основании критериев RIFLE, нутритивную недостаточность оценивали по шкале NRS-2002.

Статистическую обработку результатов проводили в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы Statistica 6.0. Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. Если показатель имел нормальное распределение, то применяли методы параметрической статистики (средняя арифметическая и ее стандартная ошибка – критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имевших нормального распределения, вычисляли медиану. Статистическую значимость различий количественных показателей оценивали по критерию Манна – Уитни, а относительных показателей – по χ^2 -критерию Пирсона. Валидность и влияние на прогноз шкал, информационную ценность между ними, оценку качества работы бинарного классификатора и определения диагностической эффективности проводили с помощью ROC-анализа с построением ROC-кривой в программе SPSS.

Результаты

В табл. 1 представлены данные по сопоставимости клинических проявлений заболевания и сопутствующей патологии у исследуемых групп пациентов. Статистически значимых отличий в балльной оценке по индексу тяжести пневмонии не получено, что косвенно свидетельствовало об отсутствии прогностической ценности данной шкалы. В то же время возраст умерших больных был статистически значимо больше, чем у выживших. По нашим данным, возраст пациента более 70 лет увеличивал риск развития летального исхода в 1,2 раза (отношение шансов OR = 1,2121 при 95%-ном доверительном интервале).

Сопутствующую патологию имели 97,4% (58 пациентов). Сердечная недостаточность с исходно сниженной фракцией выброса (ФВ < 40%) была у 9 пациентов, летальность в данной группе составила 66% (6 человек), что указывало на ее значимость при ТБП. Несмотря на отсутствие между двумя

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов**Table 1.** The clinical description of the studied patients

Параметр	Умершие пациенты, $n = 30$	Выжившие пациенты, $n = 30$	p (Mann – Whitney U Test)
Возраст, лет	$74,6 \pm 2,1$	$66,2 \pm 3,4$	$p \leq 0,05$
Сроки нахождения в ОРИТ, дни	$8,12 \pm 1,4$	$11,64 \pm 2,60$	$p \geq 0,05$
Шкала комы Глазго, балл	$13,2 \pm 0,7$	$13,6 \pm 0,8$	$p \geq 0,05$
Индекс PSI/PORT, балл	$171,4 \pm 22,2$	$172,1 \pm 21,9$	$p \geq 0,05$

группами статистически значимой разницы индекса Charlson, необходимо отметить, что при расчете данного индекса не принимается во внимание наличие сопутствующей АГ. В нашем исследовании частота встречаемости АГ была идентичной в обеих группах и, таким образом, ее не отнесли к факторам риска. Коморбидная патология исследуемых пациентов представлена в табл. 2.

Описывая данные, представленные в табл. 2, необходимо отметить примерно сопоставимое число сопутствующих заболеваний на одного пациента в сравниваемых группах больных. Не отмечалось статистически значимых различий и в частоте отдельных нозологий коморбидности, хотя таковые явно могли появиться при увеличении объема выборки, на что указывали среднее число хронических заболеваний и индекс Charlson. При более пристальном анализе степени выраженности нутритивной недостаточности у умерших пациентов выявлена статистически значимая разница в уровне альбумина крови на момент исхода в сравниваемых группах пациентов (у умерших – $23,2 \pm 0,9$ г/л, у выживших – $27,6 \pm 1,2$ г/л; $p = 0,024$). Учитывая сложность генеза синдрома, в основе его развития могли лежать как минимум два феномена – исходное истощение его

содержания и «утечка» альбумина через мембрану капилляра. Судить о приоритете одного из них крайне затруднительно.

Структура органной дисфункции у сравниваемых групп больных представлена в табл. 3, в которой видна более высокая частота развития полиорганной недостаточности, септического шока и более частая встречаемость ОПП, потребовавшего заместительной почечной терапии, у погибших больных. Если первые две клинические характеристики не удивили, то ассоциация синдрома ОПП с ТВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, обратила на себя внимание.

Развитие синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) способствовало росту возможности развития гибели пациента более чем в 3 раза ($OR = 3,4$ при 95%-ном доверительном интервале). Вычисление отношения шансов относительно вероятной гибели пациента при появлении в структуре синдрома ПОН патологии ОПП оказалось еще более статистически значимым ($OR = 8,5$ при 95%-ном доверительном интервале).

Несомненно, данные клинические особенности ТВП в сравниваемых группах больных могли найти отражение в оценке тяжести состояний пациентов

Таблица 2. Сопутствующая патология на фоне внебольничной пневмонии**Table 2.** Co-morbidities against the background of community-acquired pneumonia

Коморбидная патология	Умершие пациенты ($n = 30$)	Выжившие пациенты ($n = 30$)	χ^2 -критерий Пирсона
Сахарный диабет, $n \%$	2 (6,6%)	1 (3,3%)	0,351 ($p = 0,554$)
Артериальная гипертензия, $n \%$	13 (43,3%)	13 (43,3%)	0
СН III-IV ФК по NYHA, $n \%$	26 (86,6%)	25 (83,3%)	0,131 ($p = 0,718$)
Хроническая обструктивная болезнь легких, $n \%$	11 (36,6%)	8 (26,6%)	0,693 ($p = 0,405$)
Нутритивная недостаточность, $n \%$	16 (53,3%)	12 (40%)	1,071 ($p = 0,301$)
Среднее число заболеваний, n	$2,3 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$p = 0,056$
Индекс Charlson, балл	$8,12 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,7$	$p = 0,076$

Таблица 3. Структура синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у исследуемых больных**Table 3.** The structure of multiple organ failure in the studied patients

Показатели	Умершие пациенты ($n = 30$)	Выжившие пациенты ($n = 30$)	χ^2 -критерий Пирсона
Энцефалопатия, $n \%$	9 (30%)	6 (20%)	0,48 ($p = 0,49$)
Острый респираторный дистресс-синдром, $n \%$	25 (83,3%)	18 (60%)	0,67 ($p = 0,40$)
Острое почечное повреждение, $n \%$	17 (8) 54,3%	4 (2) 10,3%	6,12 ($p = 0,013$)
ДВС синдром, $n \%$	15 (50%)	8 (27,0%)	1,55 ($p = 0,21$)
Септический шок, $n \%$	24 (80%)	12 (40%)	2,54 ($p = 0,11$)
Среднее число систем повреждения, n	3,2	1,2	4,11 ($p = 0,03$)

на основе формализованных балльных оценочных систем (табл. 4).

Согласно данным, представленным в табл. 4, ни одна шкала не продемонстрировала достоверной разницы в оценке тяжести состояния у выживших и погибших пациентов на момент поступления, что может указывать на сопоставимую тяжесть состояния пациентов при поступлении. В динамике (че-

рез 72 ч лечения) и на момент исхода выявлены статистически значимые различия в оценке тяжести состояния между данными группами больных по всем исследуемым шкалам, что свидетельствует о возможности ориентира на данные шкал (SOFA, MODS-2 и APACHE II) в период проводимого лечения как одного из критериев ответа больного на проводимую интенсивную терапию.

Таблица 4. Динамика оценки тяжести состояния исследуемых пациентов по шкалам SOFA, MODS-2 и APACHE II

Table 4. Changes in the assessment of the severity of the state in the studied patients by SOFA, MODS-2, and APACHE II scales

Шкалы		Поступление (балл)	Через 72 ч (балл)	Исход (балл)
SOFA	Выжившие, n = 30	4,1 ± 0,6	4,90 ± 0,67	1,90 ± 0,49
	Умершие, n = 30	4,00 ± 0,52	8,90 ± 0,77	12,4 0 ± 0,57
p		0,699	0,005	0,001
MODS-2	Выжившие, n = 30	2,90 ± 0,31	3,10 ± 0,69	1,10 ± 0,49
	Умершие, n = 30	2,90 ± 0,35	6,5 ± 0,6	10,4 ± 0,6
p		0,727	0,001	0,001
APACHE II	Выжившие, n = 30	12,6 ± 1,0	10,9 ± 1,0	4,40 ± 0,61
	Умершие, n = 30	12,7 ± 1,0	21,0 ± 1,2	29,7 ± 1,2
p		0,853	0,0001	0,001

Для выявления шкалы, обладающей наибольшей информационной ценностью в плане предсказания гибели пациента с ТВП в процессе интенсивной терапии, вычислены площади под ROC-кривой для каждой из проанализированных оценочных систем. Только шкалы APACHE II и SOFA продемонстрировали умеренную информационную ценность в предсказании риска развития летального исхода у исследуемых больных. Остальные оценочные системы показали неудовлетворительный результат.

Согласно данным, представленным на рисунке, наибольшую, но вполне умеренную статистическую значимость при проведении ROC-анализа продемонстрировали шкалы SOFA (AUC ROC

0,677 ± 0,053, 95% ДИ -0,572–0,782) и APACHE II (AUC ROC 0,708 ± 0,052, 95%-ный ДИ -0,607–0,809). При сравнении между собой двух шкал статистически значимой разницы не получено (p = 0,09), хотя обе эти оценочные системы обладали статистически значимо (p < 0,05) более высокой дискриминационной способностью в сравнении со шкалами MODS-2 (AUC ROC 0,539 ± 0,058, 95%-ный ДИ -0,426–0,653) и PSI (AUC ЭОС 0,451 ± 0,058, 95%-ный ДИ -0,377–0,600).

Обсуждение

Согласно полученным данным, возможно использование шкал SOFA и APACHE II в динамике для контроля проводимой терапии, ее успешности или неэффективности [21]. Однако шкала APACHE II значительно более громоздкая, состоит из трех разделов, требует измерения 12 лабораторных параметров. Вследствие этого практические врачи в России ее используют крайне редко. Шкала SOFA, помимо помощи в постановке диагноза, более быстро дает возможность оценить вовлеченность в патологический процесс ключевых систем организма и степень его выраженности, а также позволяет выполнить динамическую оценку ответа на проводимое лечение.

Индекс PSI/PORT при поступлении не показал прогностической значимости, возможно, из-за выраженной коморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста, включенных в разработку [5]. По нашим данным, использование шкал SOFA и APACHE II не дает возможности стратификации и определения дальнейшего прогноза на этапе госпитализации в ОРИТ, что согласуется

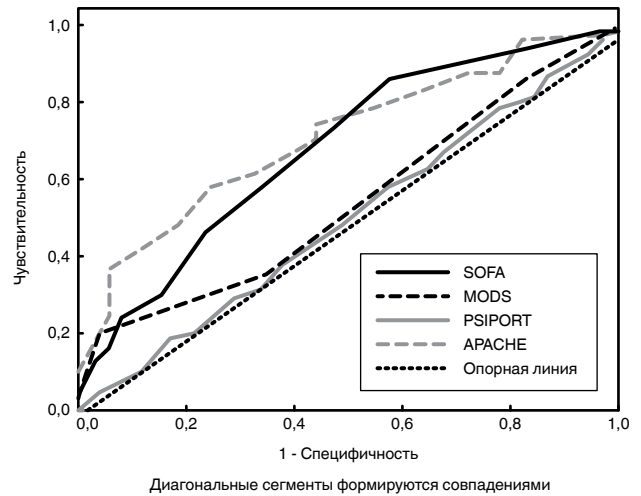


Рис. Данные ROC-анализа исследуемых шкал оценки тяжести состояния

Fig. Data from ROC analysis of the studied scales for assessing the severity of the state

с результатами других исследований [6]. Одно из возможных объяснений умеренной дискриминационной способности шкал SOFA и APACHE II у больных данного контингента может быть связано с тем, что возбудитель пневмонии (*Klebsiella pneumoniae*) характеризовался высокой степенью антибиотикорезистентности (распространенность бета-лактамазы расширенного спектра – 56%). Кроме того, наши пациенты имели факторы риска неадекватного ответа на лечение, связанные с возрастом и сопутствующей патологией (возраст более 65 лет, наличие хронической обструктивной болезни легких). Это в определенной мере позволяет предположить влияние генетических элементов статуса пациента в ответе на проводимую терапию. Заметим, что во всех случаях лечение проводили согласно протоколу МЗ России. Данное предположение косвенно подтверждает факт отсутствия статистически значимых различий в оценке тяжести состояния по шкалам SOFA, MODS-2 и APACHE II через 72 ч интенсивной терапии у выживших больных ($p > 0,05$) и наличие статистически значимого увеличения баллов оценки тяжести состояния ($p < 0,05$) по этим же шкалам у умерших пациентов как на 3-и сут лечения, так и в последующем при том, что исходная тяжесть состояния и объем интенсивной терапии у них были сопоставимы. Это дает нам основания утверждать, что различия в исходах действительно могут быть связаны с индивидуальными особенностями (генетическими и эпигенетическими) ответа индивидуума на лечение. Данное обстоятельство указывает на потенциальную важность использования методов персонализированной медицины для более корректной оценки прогноза исхода у каждого конкретного пациента.

В то же время наша работа не согласуется с некоторыми ранее проведенными исследованиями по оценке информационной ценности шкал оценки тяжести при ТБП в условиях ОРИТ, которые показали чрезвычайно высокую дискриминационную способность системы SOFA и хорошую – шкалы PSI/PORT [3, 8]. Возможно, это связано с тем, что данные исследования проводили на общей популяции пациентов с ТБП. В нашей же работе анализировалась субпопуляция больных с пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* у лиц старшей возрастной группы. Причем нами выявлено преобладающее количество полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, в том числе и к карбапенемам. Согласно как российским, так и зарубежным публикациям, данное обстоятельство существенно модифицирует прогноз исхода заболевания [2, 3, 6, 22]. Кроме того, обратило на себя внимание то, что 97,4% пациентов, включенных в исследование, имели коморбидную патологию. АГ встречалась у 44,8% пациентов, сердечная недостаточность III–IV ФК выявлена у 87,1% пациентов. Нутритивная недостаточность наблюдалась в 48,2% случаев. Причем пациенты из группы с летальным исходом имели большее количество поврежденных органов

и систем, что обуславливало необходимость увеличения объема проводимых инвазивных лечебных мероприятий, в связи с чем риск развития летального исхода увеличивается [16, 19, 21]. Повышенная частота роли *Klebsiella pneumoniae* в качестве этиологического фактора внебольничной пневмонии в последние годы в российских клиниках – факт уже обсуждаемый [4]. Несомненно, этот момент способствует патоморфозу заболевания и требует анализа целесообразности разработки модифицированных подходов к лечению ТБП.

Анализируемая нами шкала динамической оценки тяжести состояния MODS-2 показала неудовлетворительную информационную значимость, хотя наличие органной дисфункции, по нашим данным, существенно ухудшало прогноз исхода. Данный факт был также ранее отмечен в работе А. В. Дрозд и др. [3]. Вполне вероятно, что эту роль более значимо и рационально выполняет система SOFA.

Наша работа, как уже отмечалось выше, указывает и на возможную гетерогенность популяции исследуемых пациентов по ответу на проводимую терапию. В основе данного события, как правило, лежат особенности генетики и эпигенетики индивидуума. В настоящее время уже проведен ряд исследований по полногеномному транскриптомному профилированию индивидуумов для стратификации по риску развития и исходу сепсиса [26, 27]. Вполне возможно, что для исследованного контингента больных вполне приемлемой будет методика сочетания оценки экспрессии генов с предварительными клиническими способами оценки степени тяжести (APACHE II, SOFA), на основе которой ранее Т. Е. Sweeney et al. достигли более значительного улучшения прогнозирования 30-дневной летальности [27].

Необходимо отметить, что наша работа имела некоторые ограничения. В частности, выборка пациентов оказалась относительно небольшой, обеспечить полную рандомизацию нам не удалось, и это не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию. Для их подтверждения следует провести дополнительные исследования. Кроме того, при оценке значимости оцениваемых шкал мы рассчитали только их дискриминационную способность без учета калибрационной возможности.

Выводы

1. Шкалы SOFA и APACHE II продемонстрировали умеренную дискриминационную способность при оценке динамики тяжести состояния и синдрома ПОН у пожилых пациентов с ТБП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

2. В оценке прогноза исхода у пожилых пациентов с ТБП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, использовать системы PSI/PORT и MODS-2 нецелесообразно.

3. При поступлении в отделение реанимации на неблагоприятный исход у лиц с ТБП, вызванной

Klebsiella pneumoniae, указывают возраст более 70 лет, количество органов и систем, вовлеченных в полиорганную недостаточность, и наличие в структуре синдрома почечной дисфункции.

4. Популяция пожилых пациентов с ТБП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, может быть гетерогенной по характеру ответа на проводимую интенсивную терапию.

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. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В. и др. Поликлиническая терапия: Учебник / под ред. Д. И. Давыдкина, Ю. В. Щукина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с.
2. Анганова Е. В., Ветохина А. В., Распопина Л. А. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 5. – С. 70-77. doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-70-77.
3. Дрозд А. В., Руднов В. А., Гусев Е. Ю. Закономерности формирования системной воспалительной реакции при внебольничной пневмонии // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 27-31.
4. Захаренков И. А., Рачина С. А., Дехнич Н. Н. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 1. – С. 36-42. doi:10.26442/00403660.2020.01.000491.
5. Интенсивная терапия. Национальное руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда, И. Б. Заболотских. – 2019 «ГЭОТАР» – 928 с.
6. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.
7. Кочетова Е. В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson // Медицинский совет. – 2018. – № 12. – С. 182-184. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-182-184.
8. Руднов В. А., Фесенко А. А., Дрозд А. В. Сравнительная оценка информационной значимости шкал тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – № 4. – С. 330-336.
9. Фесенко О. В., Синопальников А. И. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 20-26.
10. Чучалин А. Г., Синкопальников А. И., Козлов Р. С. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 84-126.
11. Ahnert P, Creutz P, Horn K. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia-results from the prospective observational PROGRESS study // Crit. Care. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 110. doi:10.1186/s13054-019-2316-x.
12. Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 1244-1250. doi: 10.1097 / 01.CCM.0000261890.41311.E9.
13. Esper A. M., Moss M., Lewis C. A. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 10. – P. 2576. doi: 10.1097 / 01.CCM.0000239114.50519.0E.
14. Feldman C., Alanee S., Yu V. L. Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: implications for the intensive care unit care // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 850-857. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02901.x.
15. Fernandes L., Arora A. S., Mesquita A. M. Role of semi-quantitative serum procalcitonin in assessing prognosis of community acquired bacterial pneumonia compared to PORT PSI, CURB-65 and CRB-65 // J. Clin. Diagnostic Res.: JCDR. – 2015. – Vol. 9, № 7. – P. 1. doi: 10.7860 / JCDR / 2015 / 12468.6147.
16. Gomez H., Zarbock A., Murugan R. Sepsis-Induced AKI // Sepsis. – Humana Press, Cham. – 2017. – Vol. 1. – P. 127-142. doi:10.1007/978-3-319-48470-9_8.

REFERENCES

1. Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. D.I. Davydkin, Yu.V. Schukin, eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p.
2. Anganova E.V., Vetokhina A.V., Raspopina L.A. Drug resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2017, no. 5, pp. 70-77. (In Russ.) doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-70-77.
3. Drozd A.V., Rudnov V.A., Gusev E.Yu. Patterns for formation of systemic inflammatory response in community-acquired pneumonia. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2007, no. 6, pp. 27-31. (In Russ.)
4. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Dekhnic N.N. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 1, pp. 36-42. (In Russ.) doi:10.26442/00403660.2020.01.000491.
5. *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Intensive care. National guidelines]. B.R. Gelfand, I.B. Zabolotskikh, eds. 2019, GEOTAR Publ., 928 p.
6. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital. *Infektsiya i Immunitet*, 2018, vol. 8, no. 1 (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.
7. Kochetova E.V. Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease using the multicomponent ADO index and the Charlson comorbidity index. *Meditsinskiy Sovet*, 2018, no. 12, pp. 182-184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-182-184.
8. Rudnov V.A., Fesenko A.A., Drozd A.V. Comparative assessment of the informational significance of the severity scales for patients with community-acquired pneumonia hospitalized in the ICU. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2007, no. 4, pp. 330-336. (In Russ.)
9. Fesenko O.V., Sinopalnikov A.I. Severe community-acquired pneumonia and prognosis assessment scales. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2014, no. 2, pp. 20-26. (In Russ.)
10. Chuchalin A.G., Sinkopalnikov A.I., Kozlov R.S. Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 84-126. (In Russ.)
11. Ahnert P, Creutz P, Horn K. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia-results from the prospective observational PROGRESS study. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 110. doi:10.1186/s13054-019-2316-x.
12. Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit. Care Med.*, 2007, vol. 35, no. 5, pp. 1244-1250. doi: 10.1097 / 01.CCM.0000261890.41311.E9.
13. Esper A.M., Moss M., Lewis C.A. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, no. 10, pp. 2576. doi: 10.1097 / 01.CCM.0000239114.50519.0E.
14. Feldman C., Alanee S., Yu V.L. Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: implications for the intensive care unit care. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15, no. 9, pp. 850-857. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02901.x.
15. Fernandes L., Arora A.S., Mesquita A.M. Role of semi-quantitative serum procalcitonin in assessing prognosis of community acquired bacterial pneumonia compared to PORT PSI, CURB-65 and CRB-65. *J. Clin. Diagnostic Res.: JCDR*, 2015, vol. 9, no. 7, pp. 1. doi: 10.7860 / JCDR / 2015 / 12468.6147.
16. Gomez H., Zarbock A., Murugan R. Sepsis-Induced AKI. *Sepsis. Humana Press, Cham*. 2017, vol. 1, pp. 127-142. doi:10.1007/978-3-319-48470-9_8.

17. Ibrahim A. I. Bacterial etiology of community acquired pneumonia and their antimicrobial susceptibility in patients admitted to alshaab teaching hospital // *Sudan Med. Labor. J.* – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 76–85.
18. Innocenti F. Tozzi C., Donnini Ch. et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity // *Intern. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 405–412. doi:10.1007/s11739-017-1629-5.
19. Kell D. B., Pretorius E. To what extent are the terminal stages of sepsis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ dysfunction syndrome actually driven by a prion/amyloid form of fibrin? // *Seminars in thrombosis and hemostasis.* – Thieme Medical Publishers. – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 224–238. doi: 10.1055 / s-0037-1604108.
20. Metlay J. P., Waterer G. W., Long A. C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200, № 7. – P. e45–e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
21. Murphy L. S., Wickersham N., McNeil J. B. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 102. doi:10.1186/s13613-017-0325-y.
22. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2017. – Vol. 41, № 3. – P. 252–275. doi.org/10.1093/femsre/fux013.
23. Olson G., Andrew M. D. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 9. – P. 885–886. doi: 10.1001/jama.2019.21118.
24. Ravindranath M., Raju C. Validity of pneumonia severity index/pneumonia outcome research trial and Curb-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in Indian setting // *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.* – 2016. – Vol. 3. – P. 338–344. doi:10.18203/2349-3933.
25. Rhodes A., Sukennik P., Menichetti D. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
26. Sweeney T. E., Khatri P. Benchmarking Sepsis Gene Expression Diagnostics Using Public Data // *Crit. Care Med.* – 2017. – № 45. – P. 1–10. DOI:10.1097/CCM.0000000000002021
27. Sweeney T. E., Perumal T. M., Henao R. et al. Mortality prediction in sepsis via gene expression analysis: a community approach // *bioRxiv.* – 2016. – Vol. 19. – doi: <http://dx.doi.org/10.1101/095489>.
28. Torres A., Perumal T. M., Henao R. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review // *Intens. Care Med.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 159–171. doi:10.1007/s00134-019-05519-y.
29. Van Oers J. A. H., Nijsten M. W., de Jong E. Why would procalcitonin perform better in patients with a SOFA-score less than 8? // *Intern. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 89. – P. 185–186. doi:10.1016/j.ijid.2019.09.027.
17. Ibrahim A.I. Bacterial etiology of community acquired pneumonia and their antimicrobial susceptibility in patients admitted to alshaab teaching hospital. *Sudan Med. Labor. J.*, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 76-85.
18. Innocenti F, Tozzi C., Donnini Ch. et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern. Emerg. Med.*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. 405-412. doi:10.1007/s11739-017-1629-5.
19. Kell D.B., Pretorius E. To what extent are the terminal stages of sepsis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ dysfunction syndrome actually driven by a prion/amyloid form of fibrin? *Seminars In Thrombosis And Hemostasis. Thieme Medical Publishers*, 2018, vol. 44, no. 3, pp. 224–238. doi: 10.1055 / s-0037-1604108.
20. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 7, pp. e45–e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
21. Murphy L.S., Wickersham N., McNeil J.B. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction. *Ann. Intens. Care*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 102. doi:10.1186/s13613-017-0325-y.
22. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2017, vol. 41, no. 3, pp. 252–275. doi.org/10.1093/femsre/fux013.
23. Olson G., Andrew M.D. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 9, pp. 885–886. doi: 10.1001/jama.2019.21118.
24. Ravindranath M., Raju C. Validity of pneumonia severity index/pneumonia outcome research trial and Curb-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in Indian setting. *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.*, 2016, vol. 3, pp. 338–344. doi:10.18203/2349-3933.
25. Rhodes A., Sukennik P., Menichetti D. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
26. Sweeney T.E., Khatri P. Benchmarking Sepsis Gene Expression Diagnostics Using Public Data. *Crit. Care Med.*, 2017, no. 45, pp. 1-10. DOI:10.1097/CCM.0000000000002021
27. Sweeney T.E., Perumal T.M., Henao R. et al. Mortality prediction in sepsis via gene expression analysis: a community approach. *bioRxiv*, 2016, vol. 19. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/095489>.
28. Torres A., Perumal T.M., Henao R. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, no. 2, pp. 159–171. doi:10.1007/s00134-019-05519-y.
29. Van Oers J.A.H., Nijsten M.W., de Jong E. Why would procalcitonin perform better in patients with a SOFA-score less than 8? *Intern. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 89, pp. 185–186. doi:10.1016/j.ijid.2019.09.027.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сахаров Валерий Игоревич

ГБУЗ «Республиканская клиническая больница
им. Г. Г. Куватова»,
врач – анестезиолог-реаниматолог.
450005, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132.
Тел.: 8 (347) 28–76–51.
E-mail: valeriy-sakharov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5012-0586>

Миронов Петр Иванович

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский
университет»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.
450077, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
E-mail: mironovpi@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Valeriy I. Sakharov

G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
132, Dostoevskogo St.,
Ufa, 450005.
Phone: +7 (347) 28–76–51.
Email: valeriy-sakharov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5012-0586>

Petr I. Mironov

Bashkirsky State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Professional Development Training.
3, Lenina St., Ufa, 450077.
Email: mironovpi@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

Руслякова Ирина Анатольевна

ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, заведующая отделением
реанимации и интенсивной терапии № 2 клиники.
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., д. 47.
Тел.: 8 (812) 303-50-00.
E-mail: ruslyakova777dok@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1507-833X>

Руднов Владимир Александрович

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, токсикологии
и трансфузиологии.
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
E-mail: vrudnov@mail.ru
IDorcid.org/0000-0003-0830-786X

Irina A. Ruslyakova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 2 of the Clinic.
47, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067
Phone: +7 (812) 303-50-00.
Email: ruslyakova777dok@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1507-833X>

Vladimir A. Rudnov

Ural State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology, Intensive Care,
Toxicology and Transfusiology Department.
3, Repina St.,
Yekaterinburg, 620028.
Email: vrudnov@mail.ru
IDorcid.org/0000-0003-0830-786X



European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine: 6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом. Куда идем дальше?

В. А. РУДНОВ^{1,2}, В. А. БАГИН^{1,2}, М. Н. АСТАФЬЕВА^{1,2}

¹Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург, РФ

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ обоснованности рекомендаций специального научного комитета European Society Intensive Care Medicine (ESICM) и Society Critical Care Medicine (SCCM), касающихся наиболее важных положений по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком, с выделением предикторов долгосрочной нужды в оказании медицинской помощи и летальности.

Материалы и методы. Выполнен анализ источников литературы, на основании которых экспертами по ведению больных сепсисом выделены ключевые положения рекомендаций.

Результаты. Акцентировано внимание на шести положениях: эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия, индивидуальная по объему инфузия, быстрая диагностика инфекции, оценка органно-системной дисфункции, выделение предикторов долгосрочной нужды в оказании медицинской помощи и летальности, попытки внедрения и перспективы точной/персонализированной медицины. Показано, что значения шкалы SOFA, ЧСС, сист. АД, содержание лактата и альбумина должны отражать сбалансированность групп по данным параметрам. Молекулярная классификация больных с сепсисом, предусматривающая наличие различных эндотипов, создает условия для лучшей селекции пациентов в клинических исследованиях.

Ключевые слова: сепсис, быстрая диагностика, шкалы органной дисфункции, эндотипы сепсиса, фенотипический прогноз

Для цитирования: Руднов В. А., Багин В. А., Астафьева М. Н. European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine: 6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом. Куда идем дальше? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 54-62. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-54-62

European Society of Intensive Care Medicine и Society of Critical Care Medicine: 6 key provisions for management of sepsis patients. Where do we go next?

V. A. RUDNOV^{1,2}, V. A. BAGIN^{1,2}, M. N. ASTAFIEVA^{1,2}

¹Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the validity of recommendations of the special research committee of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and Society of Critical Care Medicine (SCCM) concerning the most important provisions for the management of patients with sepsis and septic shock identifying predictors of long-term need for medical care and lethality.

Subjects and methods. The article analyses the publications based on which experts in sepsis management identified the key provisions of the above recommendations.

Results. Attention is focused on six issues: empirical combined antibiotic therapy, individual infusion volume, express diagnosis of infection, assessment of organ and systemic dysfunction, identification of predictors of long-term need for medical care and lethality, and implementation attempts and prospects of precise/personalized medicine. It has been shown that the values of SOFA score, heart rate, syst. blood pressure, lactate and albumin levels should reflect the balance of the groups in these parameters. Molecular classification of patients with sepsis providing different endotypes allows better patients enrollment in clinical trials.

Key words: sepsis, express diagnostics, organ dysfunction scores, sepsis endotypes, phenotypic prognosis

For citations: Rudnov V.A., Bagin V.A., Astafieva M.N. European Society of Intensive Care Medicine и Society of Critical Care Medicine: 6 key provisions for management of sepsis patients. Where do we go next? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 54-62. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-54-62

Для корреспонденции:

Руднов Владимир Александрович
E-mail: vrudnov@mail.ru

Correspondence:

Vladimir A. Rudnov
Email: vrudnov@mail.ru

Данные современной литературы свидетельствуют не только о росте числа случаев сепсиса, но также указывают на увеличение необходимости стационарного лечения и возрастание частоты повторной госпитализации [24]. В Германии это 22,6% от всех поступивших. В Европе в целом с 2002 по 2012 г. доля пациентов не изменилась, но увеличилась тяжесть их состояния [17, 41]. Для понимания затрат общества и пациентов следует отметить, что стоимость лечения пациента с сепсисом и органной

дисфункцией составляет около 25 тыс. долларов, при этом средняя стоимость одного случая нозокомиального сепсиса превышает 50 тыс. долларов [30]. Неудивительно, что в этих условиях каждые четыре года выходят международные рекомендации по ведению больных с сепсисом, а общее количество публикаций по данной проблеме постоянно увеличивается и составляет уже около 8 000 тыс. в год [13–15, 25, 33]. Подобная информация является крайне полезной для выбора индивидуальной стра-

тегии рационального лечения, хотя, безусловно, на оценку ответа на терапию влияют степень тяжести сепсиса, возраст пациента, локализация первичного очага и возможность его полноценной санации, фоновая сопутствующая патология и специфика лечебного учреждения.

Цель: анализ обоснованности рекомендаций специального научного комитета European Society Intensive Care Medicine (ESICM) и Society Critical Care Medicine (SCCM) 2018 г., касающихся шести ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком [10]. Созданный специальный научный комитет ESICM и SCCM выделил шесть ключевых направлений интенсивной терапии сепсиса и септического шока. Это персонализированная/точная медицина, подходы которой будут работать у каждого пациента; эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия (кАБТ); идеальная конечная точка инфузионной терапии и то, как должно осуществляться титрование объема инфузии; быстрые диагностические тесты инфекции; индикаторы органной дисфункции; предикторы долгосрочной нуждаемости в оказании медицинской помощи и летальности.

Эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия

Вне всякого сомнения, чем раньше начата адекватная антибактериальная терапия (АБТ), тем лучше для пациента. Однако отсутствуют убедительные доказательства того, что старт АБТ в 1-й ч от постановки диагноза снижает летальность по сравнению с ее началом в течение 3 ч. Это проблема носит далеко не академический характер, поскольку отражена документально в рекомендациях по оценке качества оказания медицинской помощи при сепсисе, в которых указано, что «АБТ должна быть начата в течение часа от поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)» [1]. Не меньшее значение имеет и время выполнения санации первичного очага и то, как с ним должна соотноситься АБТ.

Наше обсуждение акцентировано на целесообразности комбинированной антибиотикотерапии (кАБТ). Имеется два повода для ее проведения. Первый из них заключается в ускорении клиренса патогенов, второй – в повышении чувствительности микроорганизма к антибиотикам вследствие возросшей антибиотикорезистентности. Наиболее часто кАБТ включает комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами, фторхинолонами и макролидами. Выбор комбинации определяется локальным уровнем резистентности возбудителя, вызывающим инфекцию той или иной локализации. Получены доказательства снижения летальности на 25% у пациентов с септическим шоком при совместном назначении бета-лактамов и фторхинолонов и бета-лактамов и макролидов [21]. Наряду с этим, имеются сведения о сравнимой эффективности монотерапии и комбинации антибиотиков: не наблюдалось снижения летальности и длительности органной

дисфункции [4]. В недавно опубликованном мета-анализе не получено преимуществ кАБТ, например, в случае добавки аминогликозидов (гентамицин, амикацин, нетилмицин) к бета-лактамным антибиотикам [31, 40]. Вместе с тем отмечено повышение нефротоксичности при использовании этой комбинации препаратов. Сходные результаты установлены даже при краткосрочном применении аминогликозидов в Нидерландах – в течение 2 сут [26]. Данные результаты послужили основанием к расширению показаний для деэскалационной АБТ при доступности и точности результатов микробиологических исследований [20]. Таким образом, несмотря на то, что большинство экспертов выступают за проведение кАБТ, в особенности при шоке, в силу ускорения микробного клиренса, уровень имеющихся клинических рекомендаций довольно слабый, как и низкое качество приведенных доказательств. Вне всякого сомнения, в идеале больные с сепсисом и органной дисфункцией в силу своей разнородности нуждаются в антибактериальном мониторинге в связи с высоким объемом распределения, изменяющимся сердечным выбросом, печеночно-почечной недостаточностью, утечкой альбумина. И эти факторы действуют разнонаправленно, их вектор меняется во времени с течением патологического процесса. Дополнительным фактором потерь препарата служат методы заместительной почечной терапии. По этой причине содержание антибиотика в очаге инфекта может быть низким и обуславливать неэффективность лечения сепсиса. В этой связи режим дозирования антибиотиков должен подбираться именно на основании измерения динамики их содержания в плазме. Оставаясь в рамках данной технологии, в сопоставлении с клиническими данными может быть решен вопрос об эффективности/неэффективности пролонгированной инфузии бета-лактамов. В отношении противовирусных препаратов у больных с сепсисом следует подчеркнуть следующее: роль реактивации вирусов типа цитомегаловируса, Эпштейна – Барр, вируса герпеса в условиях иммуносупрессии до сих пор не определена. Необходимо отметить, что наши представления об иммунном статусе человека достаточно примитивны. Неясно, вирусы – маркер тяжести патологического процесса, связанного с бактериями, или они вносят самостоятельно дополнительный негативный вклад. Оказалось, что летальность больных в критическом состоянии, имеющих симптоматику вирусной инфекции и пролеченных противовирусными препаратами, была выше [6, 12, 19, 27].

Инфузия

Внутривенное введение растворов, как правило, улучшает циркуляцию, тканевую перфузию и доставку кислорода. Однако следует находить баланс между пользой и нанесением потенциального вреда, связанного с отеком легких, абдоминальным компартмент-синдромом, накоплением жидкости в тканях. Рекомендации Surviving Sepsis Campaign (SSC) – 2016 предлагают объемную скорость инфу-

зии 30 мл/кг за 3 ч. Однако с позиций сегодняшнего дня очевидно, что существует категория больных, для которых такой темп будет излишним. Это может касаться больных с выраженной сердечной недостаточностью или тяжелым острым дистресс-синдромом. Вместе с тем влияние на выживаемость каждого из компонентов остается неясным. Так, C. Seymour et al. не отметили различия между пролонгированной (3 ч и более) и быстрой инфузией [36]. Более того, установлено, что протокол, включающий указанный объем рано вводимой жидкости, применение вазопрессоров, введение эритроцитарной массы и инвазивный мониторинг, не ассоциирует с летальностью [2]. Динамические индексы преднагрузки могут лучше предсказывать ответ на инфузию, чем статические, но редко используются на практике [7]. К ним относятся пассивный подъем ног, изменения пульсового артериального давления, ударного объема сердца, респираторного паттерна. Однако возникают трудности в использовании этих параметров на фоне сохраненного спонтанного дыхания и отсутствия постоянного мониторинга сердечного выброса. Обозначенные параметры могут быть искажены при низком дыхательном объеме, вазоплегии, повышенном абдоминальном давлении, движениях пациента. Ограничения к их применению при сепсисе и шоке как с технических, так и клинических позиций понятны. Вместе с тем они достаточно распространены, в особенности в ОРИТ с лимитированной ресурсной базой.

Для практики остаются насущными три вопроса: каков идеальный клинический параметр, указывающий на адекватное восполнение дефицита объема циркулирующей крови? Какова величина нагрузочного объема при проведении титрования и каков оптимальный первоначальный объем раствора? Последующее введение раствора является в настоящих условиях более трудной задачей, чем определение первоначального объема. Традиционный подход (30 мл/кг) явно устарел, конечная точка инфузионной терапии должна быть индивидуализирована под особенности системы кровообращения пациента [10].

Что выбрать для восполнения: альбумин или кристаллоидный раствор? Нет различия в отношении 28-дневной летальности при использовании изотонического 4%-ного раствора альбумина (SAFE – study) и 0,9%-ного физиологического раствора. Но убедительная тенденция к более высокой выживаемости получена у пациентов с сепсисом при инфузии альбумина в субпопуляционном post hoc-анализе [16]. При сравнении эффективности инфузии больным с сепсисом гиперонкотического 20%-ного раствора альбумина в сравнении с кристаллоидами (ALBIOS – study) также не получено преимуществ альбумина в общей популяции больных [5]. Однако для пациентов с септическим шоком статистически значимое различие установлено. В итоге альбумин появился в инфузионных протоколах сепсиса. При длительной или массивной

инфузии помимо альбумина среди кристаллоидов на смену физиологическому раствору пришли сбалансированные растворы (плазмалит, рингер-лактат и др.), имеющие более близкий электролитный состав к плазме крови. Их главное преимущество заключается в снижении частоты острого почечного повреждения и применения методов заместительной почечной терапии [38].

Вазопрессоры

Из вазопрессоров препаратом выбора при септическом шоке стал норадrenalин [33]. Переход на чистый α -миметик фенилэфрин (адrenalин) обоснован только в случае возникновения тяжелых аритмий в исходном состоянии или на фоне применения норадrenalина. Использование адrenalина возможно для инотропной стимуляции как альтернатива добутамину. Между тем его значимое преимущество перед добутамином в плане инотропного действия и снижения летальности не доказано. Применение некатехоламинового вазопрессора – вазопрессина и его аналогов снижает потребление норадrenalина, но не влияет на выживаемость [33]. Использование невысоких доз катехоламинов меньше повреждает миокард и дает более высокую выживаемость. Минимально достаточный уровень среднего артериального давления – более 65 мм рт. ст. (70–75) [10]. Стремление повысить среднее артериальное давление выше 65–75 мм рт. ст. не оправдано.

Влияние сорбции липополисахарида и медиаторов сепсиса на летальность

Несмотря на многочисленные попытки использования сорбционных технологий, однозначного успеха по снижению летальности при сепсисе на данном направлении нет. Существенным недостатком метаанализа, выполненного J. Kellum et al., включившего 16 наиболее значимых работ за 1966–2012 гг., опубликованных в Medline, Embase и библиотеке Cochrane, было объединение данных по гемодиализу, плазмообмену, гемоперфузии и гемофильтрации в один пул. Тем не менее эффективность технологии была показана – 35,7% против 50,1% ($p < 0,001$) – прежде всего за счет исследований по гемоперфузии (включено 557 пациентов – 0,63 [0,50–0,80]) и плазмообмена ($n = 128$, 0,62 [0,42–0,96]; $p = 0,03$). Однако после исключения гемоперфузии на полимиксине В объединение оставшихся исследований ($n = 457$) не дало в метаанализе статистически значимых изменений – 0,89 [95% CI 0,71–1,13]; $p = 0,36$ [44], тогда как коллеги из Тайваня указали на возможность снижения летальности при использовании гемоперфузии на полимиксине В [8]. D. Cruz et al. обратили внимание на необходимость ранней постановки диагноза и использования сорбции [11]. Однако эффективность использования полимиксина В не получила подтверждения в международных клинических испытаниях, и для повседневной практики он пока не рекомендуется [10, 12, 18, 33].

Быстрая диагностика инфекции

Сепсис – времязависимый патологический процесс, определяющий исход. Быстрая диагностика мо-

жет снизить летальность, сократить время пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом, а также затраты на ведение пациента [10]. Однако у значительного числа больных мы можем только подозревать наличие инфекции, никогда не получив позитивной гемокультуры. И еще одно существенное обстоятельство – срок ожидания результатов микробиологического исследования при наличии только культурального метода может составлять до 7 дней. Следует констатировать, что биомаркеры, как правило, малодоступны, да и в диагностике инфекции неидеальны. Технология времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI – TOF MS) позволяет ускорить диагностику, но аппарат слишком дорог для рутинного применения в рядовых лабораториях. Эти обстоятельства служат одной из причин злоупотребления на практике антибактериальной терапией и, в частности, антибиотиками широкого спектра действия. В этих условиях привлекают внимание австралийские критерии, указывающие на сочетание факторов риска сепсиса в анамнезе и «красных и желтых» маркеров – критериев его развития, выстроенных в алгоритм диагностики сепсиса [9].

Факторы риска: нейтропения; инвазивное устройство (*например, длительно стоящий центральный венозный катетер*); недавняя операция; лихорадка в анамнезе; повторное обращение за медицинской помощью; беспричинное падение; клиническая симптоматика (боли, рана, целлюлит, кашель, дизурия и др.).

«Желтые» критерии: < 10 частота дыхания > 25 ; < 50 ЧСС > 120 ; $SpO_2 < 95\%$; снижение уровня сознания; $AD_{\text{сист.}} < 100$ мм рт. ст.; $< 35,5^\circ\text{C}$ T тела $> 38,5^\circ\text{C}$.

При наличии факторов риска и двух желтых критериев и более обращаются к красным критериям, проводят анализ КОС и лактата крови.

Красные критерии: $BE < -5$; лактат ≥ 4 ммоль/л; возраст > 65 лет; клинические или анамнестические признаки иммуносупрессии.

Безусловно, отмеченные факторы риска и критерии сепсиса неидеальны, но они достаточно просты и удобны для повседневного рутинного применения. Они особенно приемлемы при отсутствии биомаркеров (прокальцитонина, проадреномедулина, С-реактивного белка и др.) и обращают дополнительное внимание на полезность анализа КОС и лактата крови для определенных категорий пациентов, имеющих особенности анамнеза, синдром системной воспалительной реакции (СВР) и пожилой возраст. Опора на анамнестические, клинические данные и лабораторные признаки позволит уже в большинстве случаев установить диагноз. В будущем улучшение результатов лечения сепсиса, так же как и обоснованность антимикробной терапии, логично связывать с клинической микробиологией и появлением доступных лабораторных экспресс-тестов, указывающих на то, что критическое состояние связано с инфекцией.

Индикаторы органной дисфункции

Пожалуй, одни из первых предвестников синдрома СВР и органной дисфункции появились в 1989 г. в публикации R. Bone et al. в ведущем международном журнале Critical Care Medicine. Авторы указывали на клиническую значимость для диагностики сепсиса колебаний температуры тела – менее $35,6^\circ\text{C}$ и более $38,3^\circ\text{C}$, тахикардии (> 90 ударов в минуту), тахипноэ (20 дыханий в 1 мин) у взрослых пациентов. Кроме того, они скринировали пациентов на наличие органной состоятельности (дисфункции), выделив изменения ментального статуса, снижение диуреза, гипоксемию, повышение содержания лактата [3].

Сегодня с позиций наличия/отсутствия органной дисфункции проводится характеристика пациента, находящегося в ОРИТ (ОАР). Дело в том, что в отсутствие органной недостаточности исход практически всегда положительный, и этот параметр служит обоснованием нахождения в данном подразделении. Исключением может быть внезапное развитие инфаркта, тромбоэмболии легочной артерии или инсульта. С внедрением в практику критериев «Сепсис-3» значимость констатации органной дисфункции возросла [39]. В этом отношении первостепенное значение в диагностике сепсиса и органной дисфункции как у взрослых, так и у детей имеют шкалы Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) и pediatric SOFA [23, 42]. Самое главное в использовании шкал в повседневной практике заключается в аргументации выбора места оказания помощи в стационаре – ОРИТ или профильное отделение. Более того, структура органной дисфункции будет диктовать характер и объем мониторинга в процессе интенсивной терапии. Наряду с перечисленным, применение данных шкал позволяет проводить и тарификацию случая системой территориального фонда медицинского страхования. Для выявления пациентов с подозрением на сепсис как на госпитальном, так и на догоспитальном этапах оказания помощи предложена шкала Quick SOFA (экспресс-SOFA). Она валидирована на массиве, превышающем 700 тыс. больных [39]. Во внимание приняты три простых и быстро оцениваемых клинических признака без ожидания получения лабораторных параметров: частота дыхания ≥ 22 ; изменение ментального статуса; $AD_{\text{сист.}} \leq 100$ мм рт. ст. При наличии вне ОРИТ двух из трех признаков предиктивная значимость в отношении последующего риска летального исхода оказалась сравнимой со шкалой SOFA (AUROC = 0,81; 95% CI 0,80–0,82). Однако в ОРИТ шкала экспресс-SOFA оказалась менее надежной, чем классический вариант. К настоящему времени появились основания утверждать, что септический шок представляет собой клиническую форму течения сепсиса, характеризующуюся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, и, несмотря на адекватную инфузию, требующей введения вазопрессоров для поддер-

жания среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. Характеризуя септический шок, эксперты посчитали необходимым не ограничиваться признаком кардиоваскулярной дисфункции и добавить присутствие расстройств клеточного метаболизма, ориентируясь в том числе и на содержание лактата в крови, повышение которого более 2 ммоль/л отражает развитие клеточной дисфункции. Одним из главных аргументов в пользу внесения коррекции в критерии септического шока служил более высокий риск смерти при сочетании гипотонии и гиперлактатемии [6].

Предикторы долгосрочной нуждаемости в оказании медицинской помощи и летальности при сепсисе

На долгосрочную нуждаемость в медицинской помощи и риск смерти указывают возраст, мужской пол, табакокурение, развитие госпитальной пневмонии, использование иммуносупрессоров, ВИЧ-инфекция, рак, предсуществующая хроническая патология системы кровообращения. Острая патология в виде дисфункции по трем системам и более, наряду с высокими значениями индекса Charlson, связанного с тяжелыми органами нарушениями в силу длительно существующей патологии, может служить фактором риска смерти и у более молодых пациентов. Из органной дисфункции наиболее значимыми являются шок и острая дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких [28, 37]. Между тем тяжесть синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) и острой дыхательной недостаточности в остром периоде болезни не являются надежным критерием тяжести в более позднем периоде, ее длительности и общего исхода [32]. Следует отметить, что дополнительная летальность связывалась с предшествующим общим состоянием, достаточностью материального оснащения в ОРИТ и смешанными факторами. Необходимы исследования, оценивающие комплексные подходы к предикции, учитывающие сопутствующую патологию, степень ее компенсации, тяжесть острого органного повреждения, паттерн госпитализации, раннюю и позднюю реабилитацию. Проведение последнего далеко не всегда и не везде возможно.

Что в будущем: персонализированная/точная медицина?

Персонализированная/точная медицина – несомненно, лечебно-диагностическая стратегия отдаленного будущего, корни которой растут от времен Гиппократов. Еще он указывал, что при лечении больного нужно принимать во внимание возраст, время года, вид патологического процесса и особенности питания. Вне всякого сомнения, реальное практическое внедрение точной медицины еще впереди и мы смотрим на нее лишь издали. В настоящее время мы только прикоснулись к генетике и встали перед проблемой ее использования на практике, прежде всего, с позиций доступности.

Давайте вспомним, что сепсис – это комплексный и динамичный патологический процесс ответа на

агрессивный микробный агент, и он таким был и останется в будущем. В силу возраста, сопутствующей патологии, иммунного статуса, генетической предрасположенности пациенты отличаются друг от друга, и один и тот же больной с сепсисом по своей реакции уже не тот же самый пациент в разные фазы (стадии) болезни. Не является «безмолвным» свидетелем и микроорганизм, который также оказывает влияние на течение болезни. Так, стафилококковый сепсис отличается от синегнойного или вызванного представителями семейства энтеробактерий. Если первый характерен прежде всего для внебольничных условий и образования пиемических очагов, то второй-третий типичны для легочных инфекций, инфекций кровотока, а также уроинфекций. Безусловно, этот список, отражающий микробный спектр, можно продолжить. О гетерогенности ответа самого макроорганизма свидетельствуют хотя бы результаты исследования MONARCS, где на терапию моноклональными антителами к TNF-α наблюдалось снижение летальности только у лиц с содержанием в плазме крови IL-6 более 1 000 пг/мл [29]. Сходная ситуация наблюдается и при попытках проведения целенаправленной терапии глюкокортикоидами при септическом шоке. Они не дают однозначного результата их эффективности, вероятно, в силу блокады или сохранного аффинитета периферических рецепторов у разных пациентов с септическим шоком [43]. Главная трудность заключается еще в прикроватной дифференциальной диагностике гипервоспаления и иммуносупрессии, сохраненной или восстановленной чувствительности рецепторного аппарата. В том числе именно на этом будет строиться дальнейшая персонализированная терапия. В настоящее время мы все больше внедряемся в самого пациента, в его реакцию, так называемую омику (геномику, эпигеномику, транскриптомику, протеомику и др.). Данное обстоятельство прежде всего связано с развитием направленности фундаментальной науки в целом, получением новых знаний и их практическим использованием. Пожалуй, B. Scicluna был одним из первых, кто выделил и опубликовал материал о четырех различных эндотипах у больных сепсисом на основе исследования, проведенного в ОРИТ лечебных учреждений Нидерландов с 01.2011 г. по 20.07.2012 г. [34]. В основе исследования находился генетический профиль заболевших сепсисом пациентов. В качестве когорты валидации авторы использовали данные 29 отделений интенсивной терапии Великобритании о пациентах с внебольничной пневмонией, осложненной сепсисом. Принимая во внимание экспрессию 140 генов при развитии сепсиса, выделено четыре отличавшихся друг от друга эндотипа, обозначенных как MARS (molecular diagnosis and risk stratification of sepsis). Использование геномного анализа и выделение эндотипов улучшало предикцию исхода сепсиса и септического шока – 0,33 (0,09–0,58; $p = 0,008$). Чтобы облегчить процесс клинического использо-

вания, для каждого эндотипа выделены биомаркеры, указывающие на генетические мутации, в частности для Mars 1 – *BPGM (bisphosphoglyceromutase)*.

В итоге можно утверждать, что молекулярная классификация больных с сепсисом, предусматривающая четыре эндотипа, позволяет в определенной степени проводить персонализированную терапию и создает лучшую селекцию пациентов в клинических исследованиях. В дальнейшем V. Liu et al. выделили две независимые группы больных с сепсисом с различной летальностью при одинаковом фенотипе [22]. Данное обстоятельство также заставляет подумать о роли генетики. Однако у подавляющего большинства специалистов отсутствует возможность изучения генотипа и выделения по нему лиц с высоким риском смерти. По этой причине в 2019 г. C. Seymour et al. исследовали фенотип у 20 189 человек с сепсисом, соответствующих критериям «Сепсис-3». Выделено четыре фенотипа сепсиса, которые были названы буквами греческого алфавита – α , β , γ , δ . Общий индекс тяжести органной дисфункции SOFA при поступлении составлял 3,9 [SD = 2,4] балла. Их биологические параметры и клинический исход были сопоставлены со второй тотальной базой данных, собранной в 2013–2014 гг., насчитывающей 43 086 пациентов, у которых сепсис был связан с пневмонией ($n = 583$) или другими причинами ($n = 4 737$) [35]. Тяжесть ПОН по шкале SOFA – 3,6 [SD = 2,0]. В основной группе на α -фенотип приходилось 33% пациентов, и они характеризовались крайне низкой частотой шока; β -фенотип составлял 27%, и типичным для него было наличие возрастной хронической патологии в сочетании с ренальной дисфункцией. На γ -фенотип приходилось также 27%, и у данных пациентов имел место синдром выраженной воспалительной реакции и острой дыхательной недостаточности. При наличии фенотипа δ (13%) развивались острая печеночная недостаточность и септический шок. Распределение фенотипов оказалось подобным в группе сравнения. Летальность в группах заметно отличалась и составляла 5% у лиц, обладающих фенотипом α ; 13% – при

фенотипе β ; 24% – при наличии фенотипа γ и 40%, если пациент был обладателем фенотипа δ . При наличии данного фенотипа годичная выживаемость была также статистически значимо ниже, чем при трех других. Смерть больных наступала в результате прогрессирования органной дисфункции и воспалительной реакции. О риске смерти в 24% случаев и более свидетельствуют следующие клиничко-лабораторные параметры фенотипа: ≥ 4 баллов по шкале SOFA; ЧСС ≥ 109 в 1 мин; АД_{сис.} < 99 мм рт. ст.; лактат крови $> 1,8$ ммоль/л; содержание альбумина в крови менее 24 г/л. Учет фенотипа сепсиса в известных клинических исследованиях (PROWESS – activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis; ProCESS – protocolized care for early septic shock; EGOT – early goal directed therapy и др.) вносит свои изменения в интерпретацию результатов [35]. Стала очевидной необходимость балансировки групп в клинических исследованиях по фенотипу сепсиса, отражающему ответ на инфекционный агент.

Заключение

При оказании медицинской помощи больным с сепсисом следует уделять первоочередное внимание быстрой диагностике инфекции, комбинированной антибактериальной терапии, индивидуальной по объему инфузии, анализу наличия органно-системной недостаточности, выделению предикторов долгосрочной нуждаемости в оказании медицинской помощи и летальности, внедрению методик точной/персонализированной медицины. Молекулярная классификация больных с сепсисом, предусматривающая наличие различных эндотипов, создает условия для лучшей селекции пациентов в клинических исследованиях. В качестве фенотипа, свидетельствующего в пользу высокого риска смерти, следует использовать комбинацию значения шкалы SOFA, ЧСС, сист. АД, содержание лактата и альбумина крови, учитывать сбалансированность групп по данным параметрам.

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. Andrews B., Semler M. W., Muchemwa L. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial // *Jama*. – 2017. – Vol. 318, № 13. – P. 1233–1240.
3. Bone R. C., Fisher C. J. Jr., Clemmer T. P. et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group // *Crit. Care Med.* – 1989. – Vol. 17, № 5. – P. 389–393.
4. Brunkhorst F. M., Oppert M., Marx G. et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ

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. Andrews B., Semler M.W., Muchemwa L. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *Jama*, 2017, vol. 318, no. 13, pp. 1233-1240.
3. Bone R.C., Fisher C.J.Jr., Clemmer T.P. et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group. *Crit. Care Med.*, 1989, vol. 17, no. 5, pp. 389-393.
4. Brunkhorst F.M., Oppert M., Marx G. et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ

- dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial // *Jama*. – 2012. – Vol. 307, № 22. – P. 2390–2399.
5. Caironi P, Tognoni G., Masson S. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock // *New Engl. J. Med.*. – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1412–1421.
 6. Casserly B., Phillips G. S., Schorr C. et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database // *Crit. Care Med.*. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 567–573.
 7. Cecconi M., Hofer C., Teboul J.-L. et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study // *Intens. Care Med.*. – 2015. – Vol. 41, № 9. – P. 1529–1537.
 8. Chang T., Tu Y.-K., Lee C.-T. et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis // *Crit. Care Med.*. – 2017. – Vol. 45, № 8. – P. e858–e864.
 9. Clinical Excellence Commission (CEC). Sepsis Toolkit, Sepsis Program Implementation Guide for NSW Healthcare Facilities. 2013 Sydney: CEC. Электронный ресурс: [http://news.unchealthcare.org/empnews/att/2015/february/code-sepsis-sepsis-toolkit-new-south-wales] дата обращения: 29.06.2020.
 10. Coopersmith C. M., de Baker D., Deutschman C. S. et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock // *Intens. Care Med.*. – 2018. – Vol. 44, № 9. – P. 1400–1426.
 11. Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *Jama*. – 2009. – Vol. 301, № 23. – P. 2445–2452.
 12. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial // *Jama*. – 2018. – Vol. 320, № 14. – P. 1455–1463.
 13. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.*. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 858–873.
 14. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.*. – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 296–327.
 15. 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.
 16. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *New Engl. J. Med.*. – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 2247–2256.
 17. Fleischmann-Struzek C., Mikolajetz A., Schwarzkopf D. et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany // *Intens. Care Med.*. – 2018. – Vol. 44, № 11. – P. 1826–1835.
 18. Iwagami M., Yasunaga H., Doi K. et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis // *Crit. Care Med.*. – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 1187–1193.
 19. Kalil A. C., Florescu D. F. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit // *Crit. Care Med.*. – 2009. – Vol. 37, № 8. – P. 2350–2358.
 20. Klompas M. Monotherapy is adequate for septic shock due to gram-negative organisms // *Crit. Care Med.*. – 2017. – Vol. 45, № 11. – P. 1930–1932.
 21. Kumar A., Zarychanski R., Light B. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis // *Crit. Care Med.*. – 2010. – Vol. 38, № 9. – P. 1773–1785.
 22. Liu V., Escobar G. J., Greene J. D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts // *Jama*. – 2014. – Vol. 312, № 1. – P. 90–92.
 23. Matics T. J., Sanchez-Pinto L. N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children // *JAMA Pediatrics*. – 2017. – Vol. 171, № 10. – P. e172352–e172352.
 24. 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.
 25. Möller M.H., Alhazzani W., Shankar-Hari M. Focus on sepsis // *Intens. Care Med.*. – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 1459–1461.
 26. Ong D. S. Y., Frencken J. F., Klein Klouwenberg P. M. C. et al. Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *Jama*, 2012, vol. 307, no. 22, pp. 2390–2399.
 5. Caironi P, Tognoni G., Masson S. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 15, pp. 1412–1421.
 6. Casserly B., Phillips G.S., Schorr C. et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 3, pp. 567–573.
 7. Cecconi M., Hofer C., Teboul J.L. et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, no. 9, pp. 1529–1537.
 8. Chang T., Tu Y.K., Lee C.T. et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 8, pp. e858–e864.
 9. Clinical Excellence Commission (CEC). Sepsis Toolkit, Sepsis Program Implementation Guide for NSW Healthcare Facilities. 2013 Sydney, CEC. Available: [http://news.unchealthcare.org/empnews/att/2015/february/code-sepsis-sepsis-toolkit-new-south-wales] Accessed: 29.06.2020.
 10. Coopersmith C.M., de Baker D., Deutschman C.S. et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 9, pp. 1400–1426.
 11. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *Jama*, 2009, vol. 301, no. 23, pp. 2445–2452.
 12. Dellinger R.P., Bagshaw S.M., Antonelli M. et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *Jama*, 2018, vol. 320, no. 14, pp. 1455–1463.
 13. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, no. 1, pp. 858–873.
 14. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 1, pp. 296–327.
 15. 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.
 16. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 22, pp. 2247–2256.
 17. Fleischmann-Struzek C., Mikolajetz A., Schwarzkopf D. et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 11, pp. 1826–1835.
 18. Iwagami M., Yasunaga H., Doi K. et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 5, pp. 1187–1193.
 19. Kalil A.C., Florescu D.F. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 8, pp. 2350–2358.
 20. Klompas M. Monotherapy is adequate for septic shock due to gram-negative organisms. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 11, pp. 1930–1932.
 21. Kumar A., Zarychanski R., Light B. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, no. 9, pp. 1773–1785.
 22. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama*, 2014, vol. 312, no. 1, pp. 90–92.
 23. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatrics*, 2017, vol. 171, no. 10, pp. e172352–e172352.
 24. 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.
 25. Möller M.H., Alhazzani W., Shankar-Hari M. Focus on sepsis. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, no. 10, pp. 1459–1461.
 26. Ong D.S.Y., Frencken J.F., Klein Klouwenberg P.M.C. et al. Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and

- septic shock: a prospective observational cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 64, № 12. – P. 1731–1736.
27. Osawa R., Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. R68.
 28. Ou S.-M., Chu H., Chao P.-W. et al. Long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. A nationwide population-based study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 194, № 2. – P. 209–217.
 29. Panacek E. A., Marshall J. C., Albertson T. E. et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 11. – P. 2173–2182.
 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.
 31. Paul M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S. et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – № 1. – P. CD003344.
 32. Prescott H. C., Sjøding M. W., Langa K. M. et al. Late mortality after acute hypoxic respiratory failure // *Thorax.* – 2018. – Vol. 73, № 7. – P. 618–625.
 33. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377.
 34. Scicluna B. P., Van Vught L. A., Zwinderman A. H. et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 10. – P. 816–826.
 35. Seymour C. W., Kennedy J. N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis // *Jama.* – 2019. – Vol. 321, № 20. – P. 2003–2017.
 36. 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.
 37. Shankar-Hari M., Ambler M., Mahalingasivam V. et al. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 101.
 38. Shaw A. D., Schermer C. R., Lobo D. N. et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 334.
 39. 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.
 40. Sjövall F., Perner A., Möller M. H. Empirical mono-versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 74, № 4. – P. 331–344.
 41. Vincent J.-L., Lefrant J.-Y., Kotfis K. et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP) // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 337–344.
 42. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On Behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intens. Care Med.* – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–710.
 43. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 309–315.
 44. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 9. – P. 2209–2220.
- septic shock: a prospective observational cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 64, no. 12, pp. 1731–1736.
27. Osawa R., Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit. Care*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. R68.
 28. Ou S.M., Chu H., Chao P.W. et al. Long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. A nationwide population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 194, no. 2, pp. 209–217.
 29. Panacek E.A., Marshall J.C., Albertson T.E. et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, no. 11, pp. 2173–2182.
 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 M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S. et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, no. 1, pp. CD003344.
 32. Prescott H.C., Sjøding M.W., Langa K.M. et al. Late mortality after acute hypoxic respiratory failure. *Thorax*, 2018, vol. 73, no. 7, pp. 618–625.
 33. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377.
 34. Scicluna B.P., Van Vught L.A., Zwinderman A.H. et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, no. 10, pp. 816–826.
 35. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *Jama*, 2019, vol. 321, no. 20, pp. 2003–2017.
 36. 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, no. 23, pp. 2235–2244.
 37. Shankar-Hari M., Ambler M., Mahalingasivam V. et al. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, pp. 101.
 38. Shaw A.D., Schermer C.R., Lobo D.N. et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 334.
 39. 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, no. 8, pp. 801–810.
 40. Sjövall F., Perner A., Möller M.H. Empirical mono-versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J. Infect.*, 2017, vol. 74, no. 4, pp. 331–344.
 41. Vincent J.L., Lefrant J.Y., Kotfis K. et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 3, pp. 337–344.
 42. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On Behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens. Care Med.*, 1996, vol. 22, no. 7, pp. 707–710.
 43. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 309–315.
 44. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 9, pp. 2209–2220.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Руднов Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор.
Тел.: +7 (343) 266–95–06.
E-mail: vrudnov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Vladimir A. Rudnov
Doctor of Medical Sciences, Professor.
Phone: +7 (343) 266–95–06.
Email: vrudnov@mail.ru

Багин Владимир Анатольевич

заведующий отделением анестезиологии и реанимации.

Тел.: +7 (343) 266-95-03.

E-mail: baginvla@gmail.com

Vladimir A. Bagin

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone: +7 (343) 266-95-03.

Email: baginvla@gmail.com

Астафьева Мария Николаевна

врач отделения анестезиологии и реанимации.

Тел.: +7 (343) 266-95-03.

E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

Maria N. Astafieva

Doctor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone: +7 (343) 266-95-03.

Email: mariaastafyeva@gmail.com



Прогнозирование трудных дыхательных путей в практике врача – анестезиолога-реаниматолога

К. В. ДУБРОВИН^{1,2}, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, В. А. СВЕТЛОВ¹, С. Г. ЖУКОВА^{1,2}, Ю. В. ПОЛЯКОВА¹

¹Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Трудные дыхательные пути (ТДП) являются причиной развития опасных, порой жизнеугрожающих осложнений в практике анестезиологии и интенсивной медицины. Тщательное выявление предикторов является залогом раннего распознавания этой ситуации.

Рассмотрены различные методы выявления предикторов ТДП, связанных с выполнением как отдельных прогностических тестов, так и комплексного подхода, основанного на сочетании методов оценки дыхательных путей. Представлены наиболее известные шкалы: Wilson, LEMON, El-Ganzouri. Отдельный раздел статьи направлен на ознакомление с объективными методами, связанными с применением инструментальной техники (рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография), отмечены ультразвуковые и радиологические признаки, ассоциируемые с развитием ТДП.

Ключевые слова: трудная интубация, трудные дыхательные пути, трудная вентиляция, интубация трахеи, шкала Mallampati, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, рентгенография

Для цитирования: Дубровин К. В., Зайцев А. Ю., Светлов В. А., Жукова С. Г., Полякова Ю. В. Прогнозирование трудных дыхательных путей в практике врача – анестезиолога-реаниматолога // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 63-71. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-63-71

Predicting difficult airways in the practice of an anesthesiologist and emergency physician

K. V. DUBROVIN^{1,2}, A. YU. ZAYTSEV^{1,2}, V. A. SVETLOV¹, S. G. ZHUKOVA^{1,2}, YU. V. POLYAKOVA¹

¹Russian Surgery Research Center named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Difficult airways are the cause of dangerous, sometimes life-threatening complications in the practice of anesthesiology and intensive medicine. Careful detection of predictors is the key to early recognition of this situation.

The article describes different methods for identifying difficult airways predictors associated with both individual prognostic tests and an integrated approach based on the combination of methods for airways assessment. The most well-known scores are described: Wilson, LEMON, and El-Ganzouri. A separate section of the article describes objective methods using instrumental technology (X-ray, ultrasound, computed tomography), it notes the ultrasound and radiological signs associated with the development of difficult airways.

Key words: difficult intubation, difficult airways, difficult ventilation, tracheal intubation, Mallampati score, ultrasound examination, computed tomography, radiography

For citations: Dubrovin K.V., Zaytsev A.Yu., Svetlov V.A., Zhukova S.G., Polyakova Yu.V. Predicting difficult airways in the practice of an anesthesiologist and emergency physician. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 63-71. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-63-71

Для корреспонденции:

Дубровин Кирилл Викторович
E-mail: cyrill81@gmail.com

Correspondence:

Kirill V. Dubrovin
Email: cyrill81@gmail.com

Поддержание проходимости дыхательных путей является ответственной манипуляцией, с которой ежедневно сталкивается любой анестезиолог-реаниматолог. Как правило, у подготовленного специалиста она не вызывает особых трудностей. Однако в ряде случаев даже опытный врач может столкнуться с трудными дыхательными путями (ТДП). Федерация анестезиологов-реаниматологов России под понятием «трудные дыхательные пути» объединяет все проблемные ситуации по поддержанию адекватной оксигенации и вентиляции легких [1]. Вовремя не расцененные ТДП могут приводить к развитию ситуации «не могу интубировать, не могу вентилировать» и ставить под угрозу жизнь пациента. Особые трудности могут возникать в случае экстренной интубации трахеи, когда времени на оценку почти нет, а тяжесть состояния пациента не позволяет в полной мере провести стандартные тесты. Следует

отметить, что некоторые факторы можно обнаружить уже при внешнем осмотре, и тогда выбор рациональной техники обеспечения проходимости дыхательных путей очевиден. Сложности в поддержании проходимости дыхательных путей могут возникать на этапах масочной вентиляции, ларингоскопии, установки эндотрахеальной трубки.

Сопутствующие заболевания и трудные дыхательные пути

Понимание возможности столкнуться с проблемой ТДП появляется уже при первом знакомстве с пациентом при сборе анамнестических данных перед предстоящей операцией. Существует большое количество патологий, которые в той или иной степени могут повлиять на ларингоскопию и интубацию – врожденных (например, синдромы Pierre Robin [33], Treacher Collins [24], Goldenhar [35], Down [10], Klippel – Feil [7]) и приобретенных

(например, плохое открывание рта при сахарном диабете или склеродермии [56, 62]).

Внешний осмотр. Внешний осмотр позволяет обнаружить характерные признаки, указывающие на вероятные проблемы с выполнением масочной вентиляции и интубации трахеи или установки иного воздуховода. С внешнего осмотра начинается выявление предикторов ТДП. К признакам трудной масочной вентиляции, помимо наличия бороды и усов [25, 52], необходимо относить наличие деформаций носа, верхней и нижней челюсти, наличие ожогов, гнойно-воспалительных заболеваний, приводящих к нарушению открытия рта [11, 20]. Отдельного внимания заслуживают деформации, нарушающие целостность и герметичность верхних дыхательных путей (ВДП) (например, дефект щеки) [39]. При осмотре следует также расспросить пациента о причинах развития заболевания или травмы. Следует помнить, что при тупой травме лица может возникать тризм, значительно ограничивающий открывание рта. Применение миорелаксантов в этой ситуации может быть неэффективным [60].

Существует большое количество разнообразных методов оценки риска ТДП в зависимости от клинических и анатомо-физиологических признаков. В 1983 г. S. R. Mallampati опубликовал клинический случай интубации с 4-й попытки. Основываясь на своем опыте, он высказал гипотезу о том, что угол между основанием языка и гортанью частично влияет на визуализацию голосовых складок, и чем больше острота этого угла, тем хуже условия визуализации. Если основание языка слишком велико, то он нависает над гортанью, делая угол осмотра еще острее. Поскольку прямо исследовать основание языка нельзя, он предложил обратиться к косвенным признакам (например, к сохранению возможности визуализации мягких тканей ротовой полости – язычка и небных дужек) [31]. Чуть позже, в 1985 г., S. R. Mallampati опубликовал результаты применения своей шкалы риска трудной интубации у 210 пациентов. Шкала включала три класса: I – видны небные дужки, мягкое небо, язычок; II – видны небные дужки и мягкое небо, но язычок закрыт основанием языка; III – видно только мягкое

небо [32]. В 1987 г. G. L. T. Samsoon и J. R. Young представили ретроспективное исследование и модифицированную шкалу, которая известна каждому практикующему анестезиологу-реаниматологу в мире. Врач садится напротив пациента и просит максимально широко раскрыть рот и высунуть язык. Видимая картина градируется на 4 степени (табл.), где I – виден зев, дужки, мягкое небо, язычок; II – видно мягкое небо, зев, язычок; III – мягкое небо, основание язычка; IV – не видно даже мягкого неба [50]. К сожалению, несмотря на простоту, шкала Mallampati не всегда может предсказать трудную интубацию. В 2011 г. L. H. Lundström провел мета-анализ, включивший информацию о 177 088 пациентах. В результате он указал на то, что модифицированная шкала Mallampati, как единственный тест оценки трудной ларингоскопии или интубации трахеи, не вполне эффективна, однако она может быть частью комплексного подхода к прогнозированию трудной интубации [29].

Для полноты картины существенное значение могут иметь анатомо-топографические расчеты. Тироментальное расстояние (тест Patil, 1983) представляет собой расстояние между верхним полюсом щитовидного хряща и подбородком. Расстояние менее 7 см (приблизительно соответствует трем пальцам) указывает на риск трудной интубации [42]. К сожалению, изолированное применение метода, по мнению D. Roth, обладает низкой чувствительностью, но высокой специфичностью (специфичность – 0,9, чувствительность – 0,24) [47].

Стерноментальное расстояние (тест Savva, 1994) – расстояние между яремной вырезкой грудины и подбородком при максимальном разгибании шеи исследуемого. Значение менее 12,5 см указывает на риск трудной интубации (специфичность – 88,6%, чувствительность – 82,4%) [51].

Еще одно прогностическое исследование – тест на «протрузию верхней челюсти», в англоязычной литературе «Upper lip bite test». Тест разработан Z. H. Khan в 2003 г. как замена модифицированной шкалы Mallampati. Для выполнения теста пациенту предлагают максимально вывести челюсть вперед и «закусить верхнюю губу». У этого теста предусмо-

Таблица. Шкала МОСКВА-TD

Table. MOSKVA-TD score

Признаки	Баллы	Признаки
Mallampati тест	0–0–1–2	I–II–III–IV
Открывание рта	0–1	> 4 см – < 4 см
Сгибание/разгибание головы	0–1	< 90° – < 135°
Клинические признаки	0–1	Нарушение анатомии ДП Короткая шея Ожирение
Выдвижение нижней челюсти	0–1	Да/нет
Анамнез	0–1	Трудная интубация Сонное апноэ Храп
TD – тироментальная дистанция	0–1	> 6 см – < 6 см

трена следующая классификация: I – нижние резцы полностью закрывают слизистую верхней губы; II – слизистая верхней губы видна частично; III – пациент не может закусить верхнюю губу. Второй и третий класс теста сигнализирует о трудной интубации [27]. По мнению многих практикующих специалистов, тест показывает более высокую специфичность по сравнению со шкалой Mallampati и расчетом тироментального расстояния [6, 48]. Существуют, однако, и противоположные мнения [15, 49].

Тест «отпечаток ладони» (palm print method). Рекомендован для применения в первую очередь у пациентов с исходным системным нарушением подвижности суставов (например, у пациентов с сахарным диабетом, как результат гликозилирования коллагена). Для его выполнения пациенту специальным валиком наносят на доминантную ладонь краску, после чего без усилий прикладывают ее на лист белой бумаги. 0 – на отпечатке видны все межфаланговые промежутки; 1 – могут отсутствовать межфаланговые промежутки 4-го и 5-го пальцев; 2 – отсутствуют межфаланговые промежутки со 2-го по 5-й палец; 3 – отпечатались только кончики пальцев [38]. Высокая эффективность этого метода подтверждена исследованиями V. V. Vani (2000), A. Mahmoodpoor (2013) и K. V. Hashim (2014) [22, 30, 55]. Альтернативой методу «отпечаток ладони» может быть положительный симптом «молящегося», то есть неспособность плотно прижать ладони в зоне межфаланговых суставов [19, 46].

При обсуждении предикторов ТДП нельзя не упомянуть о шкале визуализации структур гортаноглотки при прямой ларингоскопии по Cormack – Lehane. Эта шкала впервые представлена в 1984 г. [13]. В 1998 г. шкала модифицирована за счет расширения 2-й степени [63]; 1-я степень – голосовая щель визуализируется полностью, 2-я степень – голосовая щель визуализируется частично, 3-я степень – визуализируется только край голосовой щели или черпаловидные хрящи, 4-я степень – виден только надгортанник, 5-я степень – не видно ни надгортанника, ни голосовой щели.

Комплексные методы оценки верхних дыхательных путей

Существование большого количества методов оценки ТДП позволяет успешно избежать осложнений при выполнении интубации трахеи. Тем не менее, как показывает опыт различных авторов, информированность каждого из них в отдельности не идет ни в какое сравнение с применением комплексного набора тестов. На это указывают S. R. Basunia (2013), B. Patel (2014) [9, 41] и другие авторы [8, 58]. В частности, речь может идти о шкале МОСКВА-TD (табл.).

Суммируя полученные баллы, можно прогнозировать трудность интубации: 0 – трудности не ожидаются, 1–2 – возможна трудная интубация, 3–4 – высокая вероятность трудной интубации, 5 и более – облигатная трудная интубация.

Шкала LEMON, наиболее популярная у зарубежных специалистов [43, 45]:

L – Look externally (внешний осмотр) (травма лица, крупные резцы, усы или борода, крупный язык),

E – Evaluate 3–3–2–1 (оцените правило 3–3–2–1),
M – Mallampati (определение теста Mallampati) (> 3),

O – Obstruction (признаки обструкции ВДП),

N – Neck mobility (подвижность шеи).

Правило 3–3–2–1 заключается в последовательном измерении четырех расстояний. Каждое значение в правиле соответствует числу пальцев пациента. Первое расстояние – между передними резцами, второе – подбородочно-подъязычное, третье – щитоподъязычное, четвертое – протрузия нижней челюсти. За каждый выявленный признак начисляется 1 балл, максимальное значение – 10.

Другой подход к выявлению предикторов трудной интубации использован в шкале Wilson [59]. Эта шкала основана на тщательной оценке: I – зубов и ротовой полости, II – нижней челюсти, III – шеи, IV – проведении дополнительных исследований.

I. Обследование зубов и ротовой полости:

1 – межрезцовое расстояние (расстояние между верхними и нижними резцами). Если расстояние меньше 3,5 см, вероятно трудная интубация;

2 – протрузия нижней челюсти. Выдвижение нижних резцов за верхние > 0, верхние и нижние резцы на одном уровне = 0, невозможность выдвижения нижних резцов < 0. При невозможности или ограниченности протрузии вероятно трудная интубация;

3 – размер и расположение зубов (особенно резцов) – субъективная оценка.

II. Исследование нижней челюсти:

1 – длина нижней челюсти от височно-нижнечелюстного сустава до нижних резцов;

2 – передняя глубина нижней челюсти – расстояние между верхушкой нижних резцов и вершиной подбородка;

3 – задняя длина нижней челюсти – перпендикуляр от плоскости нижней челюсти к альвеолярному краю нижней челюсти, на уровне заднего края третьего моляра;

4 – рецессия нижней челюсти – субъективная оценка,

5 – тироментальное расстояние (Тест Patil) – расстояние, измеряемое при полностью разогнутой голове пациента, от щитовидной вырезки до нижней челюсти. В норме у взрослых составляет 6,5 см и более. Расстояние меньше 6 см ассоциируется с трудной интубацией.

III. Исследование шеи:

1 – длина шеи. Измеряется при полностью разогнутой шее. Расстояние от кончика сосцевидного отростка до середины ipsilateralной ключицы. Короткая шея – предиктор трудной интубации. Аналогом этого размера является стерноментальное расстояние;

2 – окружность шеи. Широкая шея (особенно если еще и короткая) – предиктор трудной интубации;

3 – подвижность головы и шеи. Значения > 90 , $80-90$, < 80 . Ограничения в подвижности шеи, особенно если разгибание < 90 – предиктор трудной интубации.

IV. Дополнительные исследования:

1 – «положительный» анамнез. Случаи трудной интубации при ранее выполненных операциях;

2 – масса тела. Индекс массы тела (ИМТ). Если масса тела больше 110 кг, а ИМТ более 30 кг/м^2 – существует риск трудной интубации.

В контексте применяемых комплексных методов исследования нельзя не упомянуть шкалу, разработанную профессором A. R. El-Ganzourgi в 1996 г. Эта система основана на 7 параметрах: межрезцовое расстояние, тироментальное расстояние, шкала Mallampati, подвижность шеи, протрузия нижней челюсти, масса тела, наличие трудной интубации в анамнезе [16].

Об эффективности подобного подхода к оценке состояния ВДП можно судить по многочисленным исследованиям [53, 54]. Так, D. B. Mshelia (2018) [36] указывает на эффективность шкалы LEMON, а G. H. Wanderley (2013) [57] пришел к выводу, что шкала Wilson, несмотря на редкое использование, является высокочувствительным методом оценки дыхательных путей, хоть и отличается низкой специфичностью. Противоположное мнение у D. Roth [47]. О хорошей прогностической значимости шкалы El-Ganzourgi можно судить по работам R. M. Corso, D. C. Kramer [14, 28]. Следует отметить вклад отечественных авторов, показавших высокую чувствительность этой шкалы у пациентов с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ [2].

Общим недостатком рекомендуемых тестов оценки дыхательных путей является субъективность оценки, во многом зависящая от опыта анестезиолога. Поэтому понятны усилия, направленные на объективизацию такой оценки с использованием инструментальных методов.

Инструментальные методы оценки ВДП

Ультразвуковые методы оценки ВДП

Ультразвук достаточно широко применяют для оценки состояния ВДП, дна полости рта и структур гортаноглотки, а также для диагностики объемных образований, абсцессов, кист или эпиглоттита, способных ухудшить визуализацию гортани при ларингоскопии, а также для выявления подскладочного стеноза, равно как для диагностики синусита верхнечелюстной пазухи перед назотрахеальной интубацией [40]. Кроме того, ультразвук можно использовать для оценки риска ТДП. В этом случае используют линейный или конвексный датчик, который устанавливают в зависимости от исследуемых структур, например, для оценки толщины языка в продольном, а мягких тканей – на уровне голосовых складок в поперечном направлении. Хорошим примером могут стать результаты исследования T. Ezri. По мнению

этого автора, выраженный объем мягких тканей на уровне голосовых складок является объективным предиктором трудной интубации. Применение ультразвукового исследования (УЗИ) для расчета объема ткани было не менее эффективно, чем использование магнитно-резонансной томографии (МРТ). Как было показано, критический размер толщины мягких тканей составляет 0,28 см [17]. Данные этого исследования подтверждает S. Adhikari [5]. Помимо визуализации подъязычной кости, проводились исследования толщины мягких тканей передней поверхности шеи на уровне подъязычной кости (от кожи до трахеи), однако P. B. Reddy обратил внимание на низкую прогностическую ценность этого исследования [44]. В своей работе, как и T. Ezri, он определил высокую эффективность толщины мягких тканей на уровне голосовых складок. Он установил, что значения толщины ткани более 0,23 см отличаются более высокой чувствительностью (85,7%) в определении визуализации голосовых складок по Cormack – Lehane, нежели шкала Mallampati, тироментальное и стерноментальное расстояние [44]. S. Falcetta представил доказательства того, что сочетание расстояния от кожи (по срединной линии) до голосовых складок и расстояния от кожи до надгортанника позволило верно классифицировать класс сложности интубаций в 96,1% случаев [18].

Еще один метод для оценки прогноза ТДП заключается в исследовании органов гортаноглотки из подъязычного доступа. Предиктором трудной интубации в этом случае считается отсутствие визуализации подъязычной кости. С другой стороны, по мнению C. L. Horton, использование этого подхода для оценки ВДП у пациентов с возбуждением, оглушением или дыхательной недостаточностью не оправдано [23]. Сложно не согласиться с тем, что в экстренной ситуации УЗИ в неопытных руках может сопровождаться потерей времени, однако в плановой хирургии ультразвуковая визуализация позволяет довольно точно определить риск ТДП. W. Yao описал степень вероятности трудной ларингоскопии и интубации в зависимости от толщины языка и его отношения к тироментальному расстоянию [61]. Автор представил доказательства, что толщина языка (более 6,1 см) является независимым предиктором как трудной ларингоскопии, так и трудной интубации и этот показатель сопоставим с такими методами оценки прогноза ТДП, как модифицированная шкала Mallampati и тироментальное расстояние. Причем чем толще язык, тем выше риск столкнуться с трудной интубацией.

В качестве еще одного признака рассматривают отношение толщины языка к тироментальному расстоянию. Очевидным преимуществом данного метода можно считать возможность его выполнения у пациентов в бессознательном состоянии, так как он не требует от исследуемого выполнения каких-либо действий [61]. Установлено также, что объем щитовидной железы не коррелирует с трудной интубацией [34].

Радиологические методы оценки ВДП

Существует несколько исследований с применением радиологической оценки ВДП, в первую очередь это рентгеноскопия головы и шеи в боковой проекции. Достоверными рентгенологическими признаками считают:

1) вертикальное расстояние от самой высокой точки подъязычной кости до тела нижней челюсти. Чем больше это расстояние, тем выше риск трудной интубации [12];

2) атлanto-затылочный промежуток, размер которого указывает на возможность разгибания шеи. Чем больше этот промежуток, тем лучше разгибается шея;

3) промежуток между первым и вторым шейными позвонками;

4) передняя (расстояние между альвеолярным отростком на уровне резцов и нижней границей нижней челюсти) и задняя (расстояние между альвеолярным отростком за 3-м моляром и нижней границей нижней челюсти) глубина нижней челюсти. Чем больше задняя глубина, тем выше риск трудной ларингоскопии.

Интересным является наблюдение, связывающее кальцификацию шилоподъязычных связок с рисками трудной ларингоскопии. Это объясняется тем, что надгортанник прочно связан с подъязычной костью подъязычно-надгортанниковой связкой [21].

Еще одним направлением для объективизации результатов прогностических тестов ТДП может стать использование компьютерной томографии и МРТ. Такая возможность предусмотрена, как правило, рутинной диагностикой перед выполнением операций на голове и шее для исследования основной патологии. Полученными данными может также воспользоваться и анестезиолог для оценки состояния ВДП, наличия объемных образований, риска трудной интубации. С этой позиции представляет интерес исследование J. Kim. Автору удалось обнаружить связь между длинной надгортанника и проблемной интубацией с использованием светового стилета (Lightwand) [26]. Другой вариант использования высоких технологий для тестирования ТДП представлен в работе T. Münster, который оценивал отношение голосовых складок к позвонкам шейного отдела. Автор изучил результаты 142 случаев интубации трахеи и соотнес данные ларингоскопической картины со скелетотопией голосовых складок. У большинства пациентов с неосложненной интубацией голосовые складки находились на уровне

5-го шейного позвонка, более краниальное расположение складок, по данным автора, ассоциируется с трудной интубацией. Проведение комплексной модели оценки состояния ДП (пол, шкала Mallampati, наличие ретрогнатии и скелетотопии голосовых складок) обладает высокой чувствительностью (60%) и специфичностью (96%) [37]. Привлекает внимание наблюдение А. С. Добродеева. Автор обнаружил связь степени сужения дыхательных путей на уровне корня языка с риском трудной масочной вентиляции и ожидаемой визуализации голосовых складок по Cormack – Lehane. Так, при передне-заднем размере более 5 мм допустимо выполнение плановой интубации. При размере от 2 до 4 мм следует ожидать трудности с масочной вентиляцией и показаны быстрая последовательная индукция и фиброоптическая интубация трахеи. При размере менее 2 мм масочная вентиляция невыполнима и имеются показания к фиброоптической интубации трахеи в условиях седации с сохраненным сознанием [3, 4].

Заключение

Проблема эффективной прогностической оценки ТДП остается актуальной до сих пор, несмотря на обилие всевозможных тестов, шкал и инструментальных методов. Причем изолированное применение, казалось бы, хорошо зарекомендовавших себя методов (Mallampati, Patil, Savva) может приводить к недооценке и, соответственно, развитию нештатной ситуации после индукции в анестезию. Естественно, что применение этих методов в комбинации может привести к более эффективному прогнозу и, соответственно, тщательной подготовке к поддержанию проходимости дыхательных путей. Существует немало готовых комбинаций. В данной статье представлены три из них, например шкала Wilson или LEMON. Несмотря на кажущуюся сложность, эти шкалы могут быть одинаково эффективны и просты в выполнении как при плановой, так и при экстренной интубации трахеи. С другой стороны, даже применение комплексной оценки не страхует от внезапной трудной интубации.

Инструментальные методы (сонографические и радиологические) отличаются высокой специфичностью и чувствительностью, позволяют объективно оценивать ДП, но, к сожалению, применение их в экстренной ситуации или у больных с ажитацией может приводить к потере времени и, соответственно, риску развития осложнений.

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. Андреев А. А., Долбнева Е. Л., Стамов В. И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов (второй пересмотр, 2018 г.) // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – URL: <https://intensive-care.ru/obespechenie-prohodimosti-verh-nih-dyhatelnyh-putej-v-statsionare-klinicheskie-rekomendatsii-federatsii-anesteziologov-reanimatologov-rossii-vtoroj-peresmotr-2018-g/>
2. Климов А. А., Малахова А. А., Камнев С. А. и др. Использование прогностической шкалы El-Ganzouri в оценке трудных дыхательных путей у пациентов с ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 38–44. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-38-44>.
3. Набиев Ф. Х., Добродеев А. С., Либин П. В. и др. Комплексная оценка зубочелюстной аномалии класса 2 по классификации Энгля с сопутствующим синдромом обструктивного апноэ во сне // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 47–56. <https://doi.org/10.17223/1814147/55/7>.
4. Набиев Ф. Х., Добродеев А. С., Либин П. В. и др. Особенности диагностики и методов лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями II класса по классификации Энгля, сопровождающимися синдромом обструктивного апноэ сна // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 74–77. <https://doi.org/10.17116/stomat201493674-77>.
5. Adhikari S., Zeger W., Schmier C. et al. Pilot study to determine the utility of point of care ultrasound in the assessment of difficult laryngoscopy // *Acad. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 18, № 7. – P. 754–758. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01099.x>. PMID: 21707828.
6. Ali M. A., Qamar-ul-Hoda M., Samad K. Comparison of upper lip bite test with Mallampati test in the prediction of difficult intubation at a tertiary care hospital of Pakistan // *J. Pakistan Med. Association.* – 2012. – Vol. 62, № 10. – P. 1012. PMID: 23866436.
7. Altay N., Yüce H. H., Aydoğan H. et al. Airway management in newborn with Klippel-Feil syndrome // *Revista Brasileira de Anestesiologia*. – 2016. – Vol. 66, № 5. – P. 551–553. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2014.03.006> PMID: 27591474.
8. Banik D., Ray L., Akhtaruzzaman A. K. et al. Assessment of difficulties associated with endotracheal intubation using modified mallampati and upper lip bite test // *Mymensingh Med. J.: MMJ*. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 395–405. PMID: 28588178.
9. Basunia S. R., Ghosh S., Bhattacharya S. et al. Comparison between different tests and their combination for prediction of difficult intubation: an analytical study // *Anesth. Essays Res.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 105. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.114014>. PMID: 25885730.
10. Bellucci R., Campo F., Ralli M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the pediatric age: the role of the anesthesiologist // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 19–26. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17343 PMID: 30920637.
11. Cho S. Y., Woo J. H., Kim Y. J. et al. Airway management in patients with deep neck infections: A retrospective analysis // *Med.* – 2016. – Vol. 95. – № 27. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000004125> PMID: 27399122.
12. Chou H. C., Wu T. L. Mandibulohyoid distance in difficult laryngoscopy // *Brit. J. Anaesth.* – 1993. – Vol. 71, № 3. – P. 335–339. PMID: 8398511.
13. Cormack R. S., Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics // *Anaesth.* – 1984. – Vol. 39, № 11. – P. 1105–1111. PMID: 6507827.
14. Corso R. M., Cattano D., Buccioli M. et al. Post analysis simulated correlation of the El-Ganzouri airway difficulty score with difficult airway // *Revista Brasileira de Anestesiologia*. – 2016. – Vol. 66, № 3. – P. 298–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2014.09.003>.
15. Dar S., Khan M. S., Iqbal F. et al. Comparison of upper lip bite test (ULBT) with mallampati classification, regarding assessment of difficult intubation // *Pakistan J. Med. Health Sci.* – 2017. – Vol. 11. – P. 767–769.
16. El-Ganzouri A. R., McCarthy R. J., Tuman K. J. et al. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index // *Anesthesia & Analgesia*. – 1996. – Vol. 82, № 6. – P. 1197–1204. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-199606000-00017>.
17. Ezri T., Gewürtz G., Sessler D. I., et al. Prediction of difficult laryngoscopy in obese patients by ultrasound quantification of anterior neck soft tissue // *Anaesth.* – 2003. – Vol. 58, № 11. – P. 1111–1114. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2003.03412.x>. PMID: 14616599.
18. Falcetta S., Cavallo S., Gabbanelli V. et al. Evaluation of two neck ultrasound measurements as predictors of difficult direct laryngoscopy: a prospective observational study // *Eur. J. Anaesth. (EJA)*. – 2018. – Vol. 35, № 8. – P. 605–612. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000832>. PMID: 29889671.
1. Andreenko A.A., Dolbneva E.L., Stamov V.I. Provision of patency of airways in in-patient unit. Clinical guidelines by the Russian Association of Anesthesiologists and Reanimatologists (2nd Revision, 2018). *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 2. (In Russ.) Available: <https://intensive-care.ru/obespechenie-prohodimosti-verh-nih-dyhatelnyh-putej-v-statsionare-klinicheskie-rekomendatsii-federatsii-anesteziologov-reanimatologov-rossii-vtoroj-peresmotr-2018-g/>
2. Klimov A.A., Malakhova A.A., Kamnev S.A. et al. Use of predictive score of El-Ganzouri in evaluation of difficult airways in obese patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-38-44>.
3. Nabiev F.Kh., Dobrodeev A.S., Libin P.V. et al. The comprehensive assessment of class 2 dentoalveolar anomaly according to Angle's classification with concomitant obstructive sleep apnea syndrome. *Voprosy Rekonstruktivnoy I Plasticheskoy Khirurgii*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 47–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17223/1814147/55/7>.
4. Nabiev F.Kh., Dobrodeev A.S., Libin P.V. et al. Specific parameters of diagnosis and treatment methods for patients with class II dentoalveolar anomalies according to Angle's classification accompanied by obstructive sleep apnea syndrome. *Stomatologiya*, 2014, vol. 93, no. 6, pp. 74–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat201493674-77>.
5. Adhikari S., Zeger W., Schmier C. et al. Pilot study to determine the utility of point of care ultrasound in the assessment of difficult laryngoscopy. *Acad. Emerg. Med.*, 2011, vol. 18, no. 7, pp. 754–758. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01099.x>. PMID: 21707828.
6. Ali M.A., Qamar-ul-Hoda M., Samad K. Comparison of upper lip bite test with Mallampati test in the prediction of difficult intubation at a tertiary care hospital of Pakistan. *J. Pakistan Med. Association*, 2012, vol. 62, no. 10, pp. 1012. PMID: 23866436.
7. Altay N., Yüce H.H., Aydoğan H. et al. Airway management in newborn with Klippel-Feil syndrome. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2016, vol. 66, no. 5, pp. 551–553. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2014.03.006> PMID: 27591474.
8. Banik D., Ray L., Akhtaruzzaman A.K. et al. Assessment of difficulties associated with endotracheal intubation using modified mallampati and upper lip bite test. *Mymensingh Med. J. MMJ*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 395–405. PMID: 28588178.
9. Basunia S.R., Ghosh S., Bhattacharya S. et al. Comparison between different tests and their combination for prediction of difficult intubation: an analytical study. *Anesth. Essays Res.*, 2013, vol. 7, no. 1, pp. 105. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.114014>. PMID: 25885730.
10. Bellucci R., Campo F., Ralli M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the pediatric age: the role of the anesthesiologist. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 19–26. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17343 PMID: 30920637.
11. Cho S.Y., Woo J.H., Kim Y.J. et al. Airway management in patients with deep neck infections: A retrospective analysis. *Med.*, 2016, vol. 95, no. 27. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000004125> PMID: 27399122.
12. Chou H.C., Wu T.L. Mandibulohyoid distance in difficult laryngoscopy. *Brit. J. Anaesth.*, 1993, vol. 71, no. 3, pp. 335–339. PMID: 8398511.
13. Cormack R.S., Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesth.*, 1984, vol. 39, no. 11, pp. 1105–1111. PMID: 6507827.
14. Corso R.M., Cattano D., Buccioli M. et al. Post analysis simulated correlation of the El-Ganzouri airway difficulty score with difficult airway. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2016, vol. 66, no. 3, pp. 298–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2014.09.003>.
15. Dar S., Khan M.S., Iqbal F. et al. Comparison of upper lip bite test (ULBT) with mallampati classification, regarding assessment of difficult intubation. *Pakistan J. Med. Health Sci.*, 2017, vol. 11, pp. 767–769.
16. El-Ganzouri A.R., McCarthy R.J., Tuman K.J. et al. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index. *Anesthesia & Analgesia*, 1996, vol. 82, no. 6, pp. 1197–1204. <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-199606000-00017>.
17. Ezri T., Gewürtz G., Sessler D.I., et al. Prediction of difficult laryngoscopy in obese patients by ultrasound quantification of anterior neck soft tissue. *Anaesth.*, 2003, vol. 58, no. 11, pp. 1111–1114. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2003.03412.x>. PMID: 14616599.
18. Falcetta S., Cavallo S., Gabbanelli V. et al. Evaluation of two neck ultrasound measurements as predictors of difficult direct laryngoscopy: a prospective observational study. *Eur. J. Anaesth. (EJA)*, 2018, vol. 35, no. 8, pp. 605–612. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000832>. PMID: 29889671.

19. Gerrits E. G., Landman G. W., Nijenhuis-Rosien L. et al. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: a minireview // *World J. Diabet.* – 2015. – Vol. 6, № 9. – P. 1108. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i9.1108> PMID: 26265997.
20. Gupta P., Bamba C. Airway management of a patient with severe post burn mento-sternal contracture: A novel approach // *Egypt. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 33, № 3. – P. 295-297. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2016.12.002>.
21. Gupta S., Sharma R., Jain D. et al. Airway assessment: predictors of difficult airway // *Indian J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 49, № 4. – P. 257-262. PMID: 14503127.
22. Hashim K. V., Thomas M. Sensitivity of palm print sign in prediction of difficult laryngoscopy in diabetes: A comparison with other airway indices // *Indian J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 58, № 3. – P. 298. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.135042> PMID: 25024473.
23. Horton C. L., Brown III C. A., Raja A. S. et al. Trauma airway management // *J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 814-820. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.11.085> PMID: 24582643.
24. Hosking J., Zoanetti D., Carlyle A. et al. Anesthesia for Treacher Collins syndrome: a review of airway management in 240 pediatric cases // *Pediatr. Anesth.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 752-758. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2012.03829.x> PMID: 22394325.
25. Johnson J. O., Bradway J. A., Blood T. A hairy situation // *Anesth.: J. Am. Society Anesth.* – 1999. – Vol. 91, № 2. – P. 595-595.
26. Kim J., Im K. S., Lee J. M. et al. Relevance of radiological and clinical measurements in predicting difficult intubation using light wand (Surch-lite™) in adult patients // *J. Intern. Med. Res.* – 2016. – Vol. 44, № 1. – P. 136-146. <https://doi.org/10.1177/0300060515594193> PMID: 26647074.
27. Khan Z. H., Kashfi A., Ebrahimkhani E. A comparison of the upper lip bite test (a simple new technique) with modified Mallampati classification in predicting difficulty in endotracheal intubation: a prospective blinded study // *Anesthesia & Analgesia*. – 2003. – Vol. 96, № 2. – P. 595-599. PMID: 12538218.
28. Kramer D. C., Osborn I. P. More maneuvers to facilitate tracheal intubation with the GlideScope® // *Canad. J. Anesth.* – 2006. – Vol. 53, № 7. – P. 737.
29. Lundström L. H., Vester-Andersen M., Möller A. M. et al. Poor prognostic value of the modified Mallampati score: a meta-analysis involving 177 088 patients // *Brit. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 5. – P. 659-667. <https://doi.org/10.1093/bja/aer292> PMID: 21948956.
30. Mahmoodpoor A., Soleimanpour H., Nia K. S. et al. Sensitivity of palm print, modified mallampati score and 3-3-2 rule in prediction of difficult intubation // *Intern. J. Prevent. Med.* – 2013. – Vol. 4, № 9. – P. 1063. PMID: 24130949.
31. Mallampati S. R. Clinical sign to predict difficult tracheal intubation (hypothesis) // *Canad. Anaesthetists' Society J.* – 1983. – Vol. 30, № 3. – P. 316-317. PMID: 6336553.
32. Mallampati S. R., Gatt S. P., Gugino L. D. et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation; a prospective study // *Canad. Anaesthetists' Society J.* – 1985. – Vol. 32, № 4. – P. 429-434. PMID: 4027773.
33. Marston A. P., Lander T. A., Tibesar R. J. et al. Airway management for intubation in newborns with Pierre Robin sequence // *Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 122, № 6. – P. 1401-1404. <https://doi.org/10.1002/lary.23260> PMID: 22460229.
34. Meco B. C., Alanoglu Z., Yilmaz A. A. et al. Does ultrasonographic volume of the thyroid gland correlate with difficult intubation? An observational study // *Revista Brasileira de Anestesiologia*. – 2015. – Vol. 65, № 3. – P. 230-234. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2014.06.006> PMID: 25724584.
35. Milne A. D., Dower A. M., Hackmann T. Airway management using the pediatric GlideScope® in a child with Goldenhar syndrome and atypical plasma cholinesterase // *Pediatric Anesth.* – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 484-487. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02149.x> PMID: 17474957.
36. Mshelia D. B., Ogboli-Nwasor E. O., Isamade E. S. Use of the "LEMON" score in predicting difficult intubation in Africans // *Nigerian J. Basic Clin. Sci.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 17. https://doi.org/10.4103/njbcsc.njbcsc_25_16.
37. Münster T., Hoffmann M., Schlaffer S. et al. Anatomical location of the vocal cords in relation to cervical vertebrae: a new predictor of difficult laryngoscopy? // *Eur. J. Anaesthesiology (EJA)*. – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 257-262. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000430> PMID: 26849245.
38. Nadal J. L. Y., Fernandez B. G., Escobar I. C. et al. The palm print as a sensitive predictor of difficult laryngoscopy in diabetics // *Acta Anaesth. Scandinavica*. – 1998. – Vol. 42, № 2. – P. 199-203. PMID: 9509203.
39. Nikhar S. A., Sharma A., Ramdasally M. et al. Airway management of patients undergoing oral cancer surgery: a retrospective analysis of 156 patients // *Turkish J. Anaesth. Reanimat.* – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 108. <http://dx.doi.org/10.5152/TJAR.2017.67365> PMID: 28439444.
40. Osman A., Sum K. M. Role of upper airway ultrasound in airway management // *J. Intens. Care*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0174-z> PMID: 27529028.
19. Gerrits E.G., Landman G.W., Nijenhuis-Rosien L. et al. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: a minireview. *World J. Diabet.*, 2015, vol. 6, no. 9, pp. 1108. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i9.1108> PMID: 26265997.
20. Gupta P., Bamba C. Airway management of a patient with severe post burn mento-sternal contracture: A novel approach. *Egypt. J. Anaesth.*, 2017, vol. 33, no. 3, pp. 295-297. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2016.12.002>.
21. Gupta S., Sharma R., Jain D. et al. Airway assessment: predictors of difficult airway. *Indian J. Anaesth.*, 2005, vol. 49, no. 4, pp. 257-262. PMID: 14503127.
22. Hashim K.V., Thomas M. Sensitivity of palm print sign in prediction of difficult laryngoscopy in diabetes: A comparison with other airway indices. *Indian J. Anaesth.*, 2014, vol. 58, no. 3, pp. 298. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.135042> PMID: 25024473.
23. Horton C.L., Brown III.C.A., Raja A.S. et al. Trauma airway management. *J. Emerg. Med.*, 2014, vol. 46, no. 6, pp. 814-820. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.11.085> PMID: 24582643.
24. Hosking J., Zoanetti D., Carlyle A. et al. Anesthesia for Treacher Collins syndrome: a review of airway management in 240 pediatric cases. *Pediatr. Anesth.*, 2012, vol. 22, no. 8, pp. 752-758. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2012.03829.x> PMID: 22394325.
25. Johnson J.O., Bradway J.A., Blood T. A hairy situation. *Anesth.: J. Am. Society Anesth.*, 1999, vol. 91, no. 2, pp. 595-595.
26. Kim J., Im K.S., Lee J.M. et al. Relevance of radiological and clinical measurements in predicting difficult intubation using light wand (Surch-lite™) in adult patients. *J. Intern. Med. Res.*, 2016, vol. 44, no. 1, pp. 136-146. <https://doi.org/10.1177/0300060515594193> PMID: 26647074.
27. Khan Z.H., Kashfi A., Ebrahimkhani E. A comparison of the upper lip bite test (a simple new technique) with modified Mallampati classification in predicting difficulty in endotracheal intubation: a prospective blinded study. *Anesthesia & Analgesia*, 2003, vol. 96, no. 2, pp. 595-599. PMID: 12538218.
28. Kramer D.C., Osborn I.P. More maneuvers to facilitate tracheal intubation with the GlideScope®. *Canad. J. Anesth.*, 2006, vol. 53, no. 7, pp. 737.
29. Lundström L.H., Vester-Andersen M., Möller A.M. et al. Poor prognostic value of the modified Mallampati score: a meta-analysis involving 177 088 patients. *Brit. J. Anaesth.*, 2011, vol. 107, no. 5, pp. 659-667. <https://doi.org/10.1093/bja/aer292> PMID: 21948956.
30. Mahmoodpoor A., Soleimanpour H., Nia K.S. et al. Sensitivity of palm print, modified mallampati score and 3-3-2 rule in prediction of difficult intubation. *Intern. J. Prevent. Med.*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. 1063. PMID: 24130949.
31. Mallampati S.R. Clinical sign to predict difficult tracheal intubation (hypothesis). *Canad. Anaesthetists' Society J.*, 1983, vol. 30, no. 3, pp. 316-317. PMID: 6336553.
32. Mallampati S.R., Gatt S.P., Gugino L.D. et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation; a prospective study. *Canad. Anaesthetists' Society J.*, 1985, vol. 32, no. 4, pp. 429-434. PMID: 4027773.
33. Marston A.P., Lander T.A., Tibesar R.J. et al. Airway management for intubation in newborns with Pierre Robin sequence. *Laryngoscope*, 2012, vol. 122, no. 6, pp. 1401-1404. <https://doi.org/10.1002/lary.23260> PMID: 22460229.
34. Meco B.C., Alanoglu Z., Yilmaz A.A. et al. Does ultrasonographic volume of the thyroid gland correlate with difficult intubation? An observational study. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2015, vol. 65, no. 3, pp. 230-234. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2014.06.006> PMID: 25724584.
35. Milne A.D., Dower A.M., Hackmann T. Airway management using the pediatric GlideScope® in a child with Goldenhar syndrome and atypical plasma cholinesterase. *Pediatric Anesth.*, 2007, vol. 17, no. 5, pp. 484-487. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02149.x> PMID: 17474957.
36. Mshelia D.B., Ogboli-Nwasor E.O., Isamade E.S. Use of the "LEMON" score in predicting difficult intubation in Africans. *Nigerian J. Basic Clin. Sci.*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 17. https://doi.org/10.4103/njbcsc.njbcsc_25_16.
37. Münster T., Hoffmann M., Schlaffer S. et al. Anatomical location of the vocal cords in relation to cervical vertebrae: a new predictor of difficult laryngoscopy? *Eur. J. Anaesthesiology (EJA)*, 2016, vol. 33, no. 4, pp. 257-262. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000430> PMID: 26849245.
38. Nadal J.L.Y., Fernandez B.G., Escobar I.C. et al. The palm print as a sensitive predictor of difficult laryngoscopy in diabetics. *Acta Anaesth. Scandinavica*, 1998, vol. 42, no. 2, pp. 199-203. PMID: 9509203.
39. Nikhar S.A., Sharma A., Ramdasally M. et al. Airway management of patients undergoing oral cancer surgery: a retrospective analysis of 156 patients. *Turkey J. Anaesth. Reanimat.*, 2017, vol. 45, no. 2, pp. 108. <http://dx.doi.org/10.5152/TJAR.2017.67365> PMID: 28439444.
40. Osman A., Sum K.M. Role of upper airway ultrasound in airway management. *J. Intens. Care*, 2016, vol. 4, no. 1, pp. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0174-z> PMID: 27529028.

41. Patel B., Khandekar R., Diwan R. et al. Validation of modified Mallampati test with addition of thyromental distance and sternal distance to predict difficult endotracheal intubation in adults // *Indian J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 58, № 2. – P. 171. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.130821>. PMID: 24963182.
42. Patil V.U., Stehling L. C., Zauder H. L. Fiberoptic endoscopy in anesthesia. – Year book medical publishers, 1983.
43. Rao C.S., Ranganath T., Rao S. P. B. et al. Comparison of upper lip bite test with modified Mallampati Test and Thyromental Distance for predicting difficulty in endotracheal intubation – a prospective study // *J. Evolution Med. Dent. Sci.* – 2017. – Vol. 6, № 18. – P. 1413–1417. <https://doi.org/10.14260/jemds/2017/309>.
44. Reddy P. B., Punetha P., Chalam K. S. Ultrasonography-A viable tool for airway assessment // *Indian J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 60, № 11. – P. 807. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.193660>. PMID: 27942053.
45. Reed M. J., Dunn M. J. G., McKeown D. W. Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department? // *Emerg. Med. J.* – 2005. – Vol. 22, № 2. – P. 99–102. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.008771> PMID: 15662057.
46. Reissell E., Orko R., Maunukela E. L. et al. Predictability of difficult laryngoscopy in patients with long-term diabetes mellitus // *Anaesth.* – 1990. – Vol. 45, № 12. – P. 1024–1027. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14879.x> PMID: 1980577.
47. Roth D., Pace N. L., Lee A. et al. Bedside tests for predicting difficult airways: an abridged Cochrane diagnostic test accuracy systematic review // *Anaesth.* – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. 915–928. <https://doi.org/10.1111/anae.14608>.
48. Safavi M., Honarmand A., Zare N. A comparison of the ratio of patient's height to thyromental distance with the modified Mallampati and the upper lip bite test in predicting difficult laryngoscopy // *Saudi J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 258. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.84098>. PMID: 21957403.
49. Salimi A., Farzanegan B., Rastegarpour A. et al. Comparison of the upper lip bite test with measurement of thyromental distance for prediction of difficult intubations // *Acta Anaesthesiol. Taiwanica.* – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 61–65. [https://doi.org/10.1016/S1875-4597\(08\)60027-2](https://doi.org/10.1016/S1875-4597(08)60027-2) PMID: 18593650.
50. Samsoon G. L. T., Young J. R. B. Difficult tracheal intubation: a retrospective study // *Anaesth.* – 1987. – Vol. 42, № 5. – P. 487–490. PMID: 3592174.
51. Savva D. Prediction of difficult tracheal intubation // *Brit. J. Anaesth.* – 1994. – Vol. 73, № 2. – P. 149–153. PMID: 7917726.
52. Shah P. N., Sundaram V. Incidence and predictors of difficult mask ventilation and intubation // *J. Anaesth. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 451. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.101901> PMID: 23225922.
53. Srivilaithon W., Muengtawepong S., Sittichanbuncha Y. et al. Predicting difficult intubation in emergency department by intubation assessment score // *J. Clin. Med. Res.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 247. <https://doi.org/10.14740/jocmr3320w> PMID: 29416585.
54. Stojanovic D. Difficult endotracheal intubation – scales and causes // *J. Pharmacy Pharmacol.* – 2017. – Vol. 5. – P. 775–786. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2017.10.012>.
55. Vani V. V., Kamath S. K., Naik L. D. The palm print as a sensitive predictor of difficult laryngoscopy in diabetics: a comparison with other airway evaluation indices // *J. Postgrad. Med.* – 2000. – Vol. 46, № 2. – P. 75. PMID: 11013469.
56. Warner M. E., Contreras M. G., Warner M. A. et al. Diabetes mellitus and difficult laryngoscopy in renal and pancreatic transplant patients // *Anesthesia & Analgesia.* – 1998. – Vol. 86, № 3. – P. 516–519. <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-199803000-00012> PMID: 9495404.
57. Wanderley G. H. S., Lima L. C., de Menezes Couceiro T. C. et al. Clinical criteria for airway assessment: correlations with laryngoscopy and endotracheal intubation conditions // *Open J. Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 3, № 7. – P. 320. <http://dx.doi.org/10.4236/ojanes.2013.37070>.
58. Wajekar A. S., Chellam S., Toal P. V. Prediction of ease of laryngoscopy and intubation-role of upper lip bite test, modified mallampati classification, and thyromental distance in various combination // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 101. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.152264> PMID: 25810998.
59. Wilson M. E., Spiegelhalter D., Robertson J. A. et al. Predicting difficult intubation // *BJA: Brit. J. Anaest.* – 1988. – Vol. 61, № 2. – P. 211–216. PMID: 3415893.
60. Yano H., Yamamoto H., Hirata R. et al. Post-traumatic severe trismus caused by impairment of the masticatory muscle // *J. Craniofac. Surg.* – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 277–280. PMID: 15750425.
61. Yao W., Wang B. Can tongue thickness measured by ultrasonography predict difficult tracheal intubation? // *BJA: British J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 118, № 4. – P. 601–609. <https://doi.org/10.1093/bja/aex051>. PMID: 28403413.
41. Patel B., Khandekar R., Diwan R. et al. Validation of modified Mallampati test with addition of thyromental distance and sternal distance to predict difficult endotracheal intubation in adults. *Indian J. Anaesth.*, 2014, vol. 58, no. 2, pp. 171. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.130821>. PMID: 24963182.
42. Patil V.U., Stehling L.C., Zauder H. L. Fiberoptic endoscopy in anesthesia. Year book medical publishers, 1983.
43. Rao C.S., Ranganath T., Rao S.P.B. et al. Comparison of upper lip bite test with modified Mallampati Test and Thyromental Distance for predicting difficulty in endotracheal intubation – a prospective study. *J. Evolution Med. Dent. Sci.*, 2017, vol. 6, no. 18, pp. 1413–1417. <https://doi.org/10.14260/jemds/2017/309>.
44. Reddy P.B., Punetha P., Chalam K.S. Ultrasonography-A viable tool for airway assessment. *Indian J. Anaesth.*, 2016, vol. 60, no. 11, pp. 807. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.193660>. PMID: 27942053.
45. Reed M.J., Dunn M.J.G., McKeown D.W. Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department? *Emerg. Med. J.*, 2005, vol. 22, no. 2, pp. 99–102. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.008771> PMID: 15662057.
46. Reissell E., Orko R., Maunukela E.L. et al. Predictability of difficult laryngoscopy in patients with long-term diabetes mellitus. *Anaesth.*, 1990, vol. 45, no. 12, pp. 1024–1027. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14879.x> PMID: 1980577.
47. Roth D., Pace N.L., Lee A. et al. Bedside tests for predicting difficult airways: an abridged Cochrane diagnostic test accuracy systematic review. *Anaesth.*, 2019, vol. 74, no. 7, pp. 915–928. <https://doi.org/10.1111/anae.14608>.
48. Safavi M., Honarmand A., Zare N. A comparison of the ratio of patient's height to thyromental distance with the modified Mallampati and the upper lip bite test in predicting difficult laryngoscopy. *Saudi J. Anaesth.*, 2011, vol. 5, no. 3, pp. 258. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.84098>. PMID: 21957403.
49. Salimi A., Farzanegan B., Rastegarpour A. et al. Comparison of the upper lip bite test with measurement of thyromental distance for prediction of difficult intubations. *Acta Anaesthesiol. Taiwanica*, 2008, vol. 46, no. 2, pp. 61–65. [https://doi.org/10.1016/S1875-4597\(08\)60027-2](https://doi.org/10.1016/S1875-4597(08)60027-2) PMID: 18593650.
50. Samsoon G.L.T., Young J.R.B. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesth.*, 1987, vol. 42, no. 5, pp. 487–490. PMID: 3592174.
51. Savva D. Prediction of difficult tracheal intubation. *Brit. J. Anaesth.*, 1994, vol. 73, no. 2, pp. 149–153. PMID: 7917726.
52. Shah P.N., Sundaram V. Incidence and predictors of difficult mask ventilation and intubation. *J. Anaesth. Clin. Pharmacol.*, 2012, vol. 28, no. 4, pp. 451. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.101901> PMID: 23225922.
53. Srivilaithon W., Muengtawepong S., Sittichanbuncha Y. et al. Predicting difficult intubation in emergency department by intubation assessment score. *J. Clin. Med. Res.*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 247. <https://doi.org/10.14740/jocmr3320w> PMID: 29416585.
54. Stojanovic D. Difficult endotracheal intubation – scales and causes. *J. Pharmacy Pharmacol.*, 2017, vol. 5, pp. 775–786. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2017.10.012>.
55. Vani V.V., Kamath S.K., Naik L.D. The palm print as a sensitive predictor of difficult laryngoscopy in diabetics: a comparison with other airway evaluation indices. *J. Postgrad. Med.*, 2000, vol. 46, no. 2, pp. 75. PMID: 11013469.
56. Warner M.E., Contreras M.G., Warner M.A. et al. Diabetes mellitus and difficult laryngoscopy in renal and pancreatic transplant patients. *Anesthesia & Analgesia*, 1998, vol. 86, no. 3, pp. 516–519. <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-199803000-00012> PMID: 9495404.
57. Wanderley G.H.S., Lima L.C., de Menezes Couceiro T.C. et al. Clinical criteria for airway assessment: correlations with laryngoscopy and endotracheal intubation conditions. *Open J. Anesthesiol.*, 2013, vol. 3, no. 7, pp. 320. <http://dx.doi.org/10.4236/ojanes.2013.37070>.
58. Wajekar A.S., Chellam S., Toal P.V. Prediction of ease of laryngoscopy and intubation-role of upper lip bite test, modified mallampati classification, and thyromental distance in various combination. *J. Family Med. Prim. Care*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 101. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.152264> PMID: 25810998.
59. Wilson M.E., Spiegelhalter D., Robertson J.A. et al. Predicting difficult intubation. *BJA: Brit. J. Anaest.*, 1988, vol. 61, no. 2, pp. 211–216. PMID: 3415893.
60. Yano H., Yamamoto H., Hirata R. et al. Post-traumatic severe trismus caused by impairment of the masticatory muscle. *J. Craniofac. Surg.*, 2005, vol. 16, no. 2, pp. 277–280. PMID: 15750425.
61. Yao W., Wang B. Can tongue thickness measured by ultrasonography predict difficult tracheal intubation? *BJA: British J. Anaesth.*, 2017, vol. 118, no. 4, pp. 601–609. <https://doi.org/10.1093/bja/aex051>. PMID: 28403413.

62. Ye F., Kong G., Huang J. Anesthetic management of a patient with localised scleroderma // SpringerPlus. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 1-3. <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-3189-y> PMID: 27652080.
63. Yentis S. M., Lee D. J. H. Evaluation of an improved scoring system for the grading of direct laryngoscopy // Anaesth. – 1998. – Vol. 53, № 11. – P. 1041-1044. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1998.00605.x>. PMID: 10023271.
62. Ye F., Kong G., Huang J. Anesthetic management of a patient with localised scleroderma. *SpringerPlus.*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 1-3. <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-3189-y> PMID: 27652080.
63. Yentis S.M., Lee D.J.H. Evaluation of an improved scoring system for the grading of direct laryngoscopy. *Anaesth.*, 1998, vol. 53, no. 11, pp. 1041-1044. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1998.00605.x>. PMID: 10023271.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

Дубровин Кирилл Викторович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации I.
E-mail: cyrill81@gmail.com

Зайцев Андрей Юрьевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отделения анестезиологии-реанимации I.
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

Светлов Всеволод Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отделения анестезиологии-реанимации I.
E-mail: vsevolod.svetlov@yandex.ru

Жукова Светлана Григорьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения анестезиологии-реанимации I.
E-mail: svzhuk@mail.ru

Полякова Юлия Викторовна

кандидат медицинских наук, заведующая
научно-производственным отделом.
E-mail: polyakova1906@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Kirill V. Dubrovin

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. I.
Email: cyrill81@gmail.com

Andrey Yu. Zaytsev

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Anesthesiology and Intensive Care Department I.
Email: rabotaz1@yandex.ru

Vsevolod A. Svetlov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. I.
Email: vsevolod.svetlov@yandex.ru

Svetlana G. Zhukova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. I.
Email: svzhuk@mail.ru

Yulia V. Polyakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Research Production Department.
Email: polyakova1906@mail.ru



Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы

О. Н. ИВАНОВА^{1,2}, Е. В. ГРИГОРЬЕВ¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

²Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Неонатальный сепсис на сегодня продолжает оставаться одной из главных проблем в лечении недоношенных новорожденных ввиду variability клинической картины, отсутствия единых диагностических критериев, оптимальных маркеров, на которые бы не влияли особенности течения беременности, срока гестации, родов и раннего неонатального периода.

Цель: анализ актуальных данных по сывороточным маркерам неонатального сепсиса у новорожденных, включая детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

Рассмотрены традиционные маркеры, которые в настоящее время находят широкое применение в реанимационной неонатальной практике – С-реактивный белок, прокальцитонин, а из новых – преаденомедуллин, пресепсин. Описаны их положительные и отрицательные стороны, представлена сравнительная характеристика, отмечены работы, описывающие возможности и ограничения их применения для ранней диагностики неонатального сепсиса.

Сделано заключение, что среди всех маркеров наибольший интерес представляет пресепсин ввиду его наивысшей чувствительности и специфичности по сравнению с остальными.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, маркеры, пресепсин, неонатальная реанимация, недоношенные новорожденные, диагностика сепсиса

Для цитирования: Иванова О. Н., Григорьев Е. В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 72-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79

Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives

O. N. IVANOVA^{1,2}, E. V. GRIGORIEV¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

Neonatal sepsis continues to be one of the main problems in the treatment of premature infants due to the variability of the clinical signs, the lack of uniform diagnostic criteria, optimal markers that would not be affected by the course of pregnancy, gestational age, delivery, and the early neonatal period.

The objective: to analyze current data on serum markers of neonatal sepsis in newborns including children with extremely low and very low birth weight.

The article reviews traditional markers that are currently widely used in resuscitation neonatal practice – C-reactive protein, procalcitonin, and among the new ones – preadrenomedullin, and presepsin. It lists their positive and negative aspects, compares their characteristics, notes publications that describe the possibilities and limitations of their use for early diagnosis of neonatal sepsis.

It has been concluded that among all markers, presepsin is of the greatest interest due to its highest sensitivity and specificity compared to the others.

Key words: neonatal sepsis, markers, presepsin, neonatal resuscitation, premature infants, sepsis diagnosis

For citations: Ivanova O.N., Grigoriev E.V. Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 72-79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79

Для корреспонденции:
Иванова Оксана Николаевна
E-mail: lady.meds@yandex.ru

Correspondence:
Oksana N. Ivanova
Email: lady.meds@yandex.ru

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения «Рожденные слишком рано» от 2012 г., каждый год около 15 млн детей рождается преждевременно – это более 10% всех детей, рожденных в странах мира. При этом на неонатальный период приходится около 44% всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет, основной причиной которых является сепсис. На этом фоне наиболее уязвимыми являются недоношенные дети, особенно рожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ОНМТ).

Неонатальный сепсис (НС) – это системная инфекция, возникающая у детей до 28 суток жизни и являющаяся одной из основных причин заболеваемости и смертности новорожденных, особенно

недоношенных [4]. Согласно статистике, во всем мире в среднем заболеваемость НС достигает от 1 до 20 случаев на 1 000 живорожденных и может сильно зависеть от конкретных социально-экономических условий, при этом смертность составляет 13–70% [14]. Заболеваемость еще выше, если рассматривать исключительно детей с ОНМТ: для младенцев с массой тела 1 000 г заболеваемость составляет 26 на 1 000 живорождений и 8 на 1 000 живорождений у недоношенных детей с массой тела от 1 000 до 1 500 г, а уровень смертности у новорожденных с ОНМТ может достигать до 60–70%. Помимо того, он может вызвать осложнения у выживших и значительно ухудшает неврологический исход [2].

Разработка и принятие консенсусного определения сепсиса у новорожденных – важный и необходимый шаг на пути к улучшению результатов диагностики и лечения.

Эпидемиология

Согласно общепринятой классификации, НС делится на ранний (РНС) и поздний (ПНС). РНС развивается в первые 6 ч после рождения и манифестирует в первые 3 дня жизни. При этом в первые 2 дня диагностируется 85% случаев РНС, а в период 24–48 ч – 5%. Основной причиной РНС у недоношенных детей являются инфекции матери, колонизирующие мочеполовой тракт, приводящие к инфицированию околоплодных вод, плаценты, шейки матки или влагалища, передаваемые вертикальным путем во время беременности и родов [22]. Таким образом, ребенок приобретает инфекцию либо внутриутробно, либо интранатально. Риск развития РНС включает как материнские, так и детские факторы. Материнские факторы, такие как медицинские процедуры во время беременности, которые нарушают целостность амниотических оболочек (амниоцентез, серкляж шейки матки [26], трансцервикальный отбор проб ворсинчатого хориона) и кожи (транскутанный забор крови), могут привести к инфицированию, а также ускорить проникновение инфекции к плоду и последующее возникновение НС. Некоторые бактерии могут достигать плода через материнский кровоток, несмотря на плацентарные защитные механизмы, вызывая трансплацентарную инфекцию [24].

Во время родов материнские факторы риска включают родовое излитие околоплодных вод, лихорадку, вагинальную колонизацию стрептококком группы В и бактериурию.

В большинстве случаев ребенок инфицируется микрофлорой родового канала во время родов, особенно если разрыв плодных оболочек длится дольше 24 ч. Таким образом, вагинальная флора может транслоцироваться и в некоторых случаях вызывать воспаление плодных оболочек, пуповины, плаценты. Также имеет значение аспирация инфицированных околоплодных вод, приводящая как к мертворождению, так и к преждевременным родам и НС.

Хориоамнионит, диагностируемый по наличию у матери лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза ($> 15\,000$ лейкоцитов/ мм^3), болезненности матки, неприятного запаха околоплодных вод и тахикардии у плода во время родов, также является основным фактором риска развития сепсиса у новорожденных. Организмы, наиболее часто выделяемые из инфицированной амниотической жидкости, – анаэробные бактерии, стрептококки группы В, кишечная палочка и генитальные микоплазмы.

После рождения ребенка большое значение для развития РНС имеет такой фактор, как попадание бактерий в организм ребенка извне. Современное оборудование для респираторной и нутритивной поддержки в сочетании с инвазивными процеду-

рами способствуют проникновению относительно невирулентных патогенов в организм ребенка и возникновению так называемой транзиторной бактериемии.

ПНС манифестирует после 3 дней жизни и в 50% случаев является результатом нозокомиальных инфекций. Так как это состояние может быстро прогрессировать до синдрома полиорганной недостаточности и септического шока, его ранняя диагностика имеет большое значение для улучшения выживаемости.

Не стоит забывать и о том, что избыточное лечение детей с неоднозначными клиническими признаками, у которых на самом деле нет инфицирования, встречается часто и приводит к длительному и ненужному пребыванию в больнице, нежелательным побочным эффектам, изменениям в микробиоте и, вероятно, возникновению повышенной устойчивости к антибиотикам, что негативно сказывается на дальнейшей терапии инфекций у недоношенных детей [32]. Поэтому так важен своевременный и точный мониторинг антибиотикотерапии НС.

Патофизиология

Сепсис новорожденных, НС и септицемия новорожденных являются терминами, которые используются для описания системного ответа на инфекцию у новорожденных детей. На данный момент не достигнут полный консенсус, как правильно использовать эти термины, т. е. следует ли ограничивать их использование только наличием бактериальной инфекции, положительными посевами крови или тяжестью заболевания. Педиатрическое определение сепсиса, которое принято еще в 2005 г. и основывается на наличии по меньшей мере двух признаков синдрома системной воспалительной реакции [33] и С-реактивного белка (СРБ) для диагностики и контроля лечения сепсиса, включает в себя детей (< 18 лет) и доношенных новорожденных (срок гестации ≥ 37 недель) [12]. Недоношенные новорожденные (СГ < 37) исключены из педиатрического консенсусного определения, и неонатальные специалисты не входили в состав международных педиатрических экспертов консенсуса [18].

Между тем проведенное в 2012 г. ретроспективное исследование 476 доношенных новорожденных показало, что критерии педиатрического сепсиса определялись только в 53% случаев культурально-подтвержденного РНС [21]. Таким образом, и данное в рамках «Третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» новое определение сепсиса как жизнеугрожаемой органной дисфункции, связанной с нарушением регуляции ответа макроорганизма на инфекцию, и рекомендации по использованию шкалы SOFA для выявления критериев органной дисфункции по сути не решили как задачи абсолютной верификации педиатрических пациентов с сепсисом, так и конкретно пациентов неонатальных реанимаций [37]. Более того, даже адаптированная к детскому возрасту шкала pSOFA хоть и рекомен-

дуются для ранней диагностики сепсиса у детей [36], неприменима по ряду критериев в периоде новорожденности, в российских научных изданиях опубликована лишь одна попытка адаптации шкалы к неонатальному периоду [5].

В настоящее время критерии НС обычно включают документацию инфекции у новорожденного ребенка с серьезным системным заболеванием, при котором неинфекционные объяснения патологического патофизиологического состояния исключены или маловероятны.

В последнее десятилетие патогенетической основой сепсиса считалось системное воспаление и системный воспалительный ответ (SIRS). Попытки использования классических «клинических» признаков SIRS в диагностике сепсиса к успеху не привели, однако SIRS по своей сути является основой понимания всей сложности и многогранности отношения в системе патоген – хозяин.

Известно, что системный воспалительный ответ (SIRS) как основа формирования критического состояния, вне зависимости от первичной причины (инфекция – сепсис или отсутствие инфекции – травма, искусственное кровообращение), в своем развитии проходит две последовательные стадии. Первая стадия – начальная гиперовоспалительная реакция, иногда называемая «цитокиновый шторм». В эту фазу под действием ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP) (аларминов) и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) активируется врожденная иммунная система. Активация врожденного иммунитета сопровождается мощным выбросом провоспалительных медиаторов, которые продолжают усиливать интенсивность иммунного ответа, запускают механизмы адаптивного иммунитета и вследствие своей избыточности вызывают побочное клеточно-опосредованное повреждение тканей [3].

Одновременно с гиперактивацией провоспалительных механизмов в организме пациентов с SIRS развивается противовоспалительный компенсаторный механизм (CARS) отрицательной обратной связи, который стремится восстановить гомеостаз. Противовоспалительный ответ в случае чрезмерной выраженности и своего пролонгированного течения вызывает развитие глубокой иммуносупрессии, которая предрасполагает к высокой восприимчивости к нозокомиальным и оппортунистическим инфекциям с последующим переходом в полиорганную недостаточность.

Диагностика

При рождении плод совершает резкий переход из защитной среды матки во внешний мир; новорожденный ребенок должен подвергнуться экстремальным физиологическим изменениям, чтобы пережить этот переход [7]. Поэтому неудивительно, что многие физиологические и метаболические процессы постоянно меняются в течение первых нескольких дней жизни. Эти изменения оказывают глубокое влияние на различные лабораторные по-

казатели (например, гормоны, биохимические показатели, иммунологические продукты и цитокины), а средние контрольные значения в раннем неонатальном периоде отличаются от измеренных в более поздние периоды [29]. Гомеостаз у недоношенных новорожденных поддерживается анатомически и функционально незрелыми системами органов, которые не способны полноценно функционировать в условиях внешней среды. Также существенную роль играет белковоэнергетическая недостаточность, закономерно имеющаяся у всех недоношенных детей и влияющая как на течение сепсиса, так и на дальнейшие исходы у пациентов этой группы [6].

«Идеальный» маркер сепсиса должен обеспечивать надежный мониторинг эффективности терапии и оперативно менять ее тактику, так как задержка с применением антибиотиков на 1 ч связана с повышением летальности [40]. Более того, увеличивается не только госпитальная, но и отсроченная годовая летальность [41]. Анализ надежности лабораторных тестов при диагностике НС должен учитывать тот факт, что постнатальный возраст может существенно повлиять на интерпретацию результата [38].

К сожалению, клиническая диагностика сепсиса у новорожденных имеет определенные затруднения. Самые ранние признаки болезни часто являются неспецифическими, их легко спутать с признаками неинфекционных заболеваний. Большой проблемой также является отсутствие валидированных критериев НС. Таким образом, это приводит к вариативности критериев, используемых для постановки диагноза.

Традиционно сепсис у новорожденных диагностируется на выделении возбудителя из гемокультуры. Однако результаты исследования могут быть получены не ранее 3-х сут, что задерживает начало адекватной терапии. Минимальный рекомендуемый объем образца должен составлять 1 мл, но в большинстве случаев этот объем составляет менее 0,5 мл, что снижает точность определения бактериемии [31, 39]. Для надежного выявления первичной бактериемии требуется до 2 мл крови [13], а оптимальный рекомендуемый объем образца должен составлять 6 мл, что неприемлемо для новорожденных с низкой массой тела. Также этот метод сопряжен с высокой частотой ложноотрицательных результатов из-за многочисленных факторов, таких как нарушение методики забора и посева, отсутствие у пациента массивной бактериемии, подавление роста бактерий из-за проведения антибиотикотерапии у матери в родах, что является недопустимым для клинической практики [9]. С другой стороны, наличие различных бактерий в гемокультурах вполне может отражать бактериальную контаминацию или даже асимптоматическую бактериемию [30]. В таких случаях назначение антибиотикотерапии не приводит к положительному результату, напротив, способствует возникновению антибиотикорезистентности, что при условии длительного нахождения недоношенных детей в отделении реанимации

и интенсивной терапии новорожденных уменьшает выбор терапии в дальнейшем и увеличивает шанс использования антибиотиков резерва.

В настоящее время широко используются не прямые методы диагностики инфекций и сепсиса у новорожденных. Важным преимуществом использования биомаркеров является возможность правильно идентифицировать новорожденных с культурально-негативным сепсисом, нуждающихся в антибактериальной терапии. Не менее важно и исключение диагноза сепсиса, чтобы свести к минимуму число новорожденных, получающих антибактериальную терапию, сократить сроки пребывания в стационаре, уменьшить частоту возникновения антибиотикорезистентных штаммов. К наиболее ранним и считающимся достоверными маркерам относятся: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, полимеразная цепная реакция, биохимические маркеры крови (прокальцитонин (ПКТ), СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8). В отношении каждого из них проведено большое количество исследований, которые показали, что ни один из них нельзя считать достоверным при диагностике НС, так как их уровни значительно колеблются в зависимости от срока гестации, анамнеза женщины во время беременности (гестационный диабет и преждевременный разрыв плодных оболочек), массы тела при рождении, особенностей физиологии новорожденных в первые 3 суток жизни, некоторых неинфекционных состояний, специфичных для периода новорожденности (респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), относительная адреналовая недостаточность у недоношенных детей и связанная с ней нестабильность гемодинамики) [28]. Рассмотрим некоторые из них более подробно.

СРБ является одним из наиболее изученных, широкодоступных и наиболее используемых лабораторных маркеров с определенными референсными значениями у новорожденных с бактериальной инфекцией. Он представляет собой белок пентамерной структуры и является активным белком острой фазы [11]. Показатели СРБ имеют физиологический подъем в течение первых 3 суток жизни, что влияет на интерпретацию «нормальных» значений СРБ у здоровых детей. Также существуют многочисленные состояния, при которых наблюдается ложное повышение уровня СРБ, например синдром аспирации мекония, гемолиз, повреждение тканей, хирургическое вмешательство, воздействие глюкокортикоидов у недоношенных детей, материнская лихорадка во время родов, длительный разрыв плодных оболочек, дистресс плода, длительные роды, перинатальная асфиксия или шок, введение сурфактанта, внутрижелудочковое кровоизлияние и пневмоторакс, что делает его неспецифическим биомаркером для диагностики НС. Для повышения его уровня требуется около 10–12 ч, что делает его ненадежным для ранней диагностики НС (низкая чувствительность) [20]. Доказано, что динамическое исследование уровня СРБ в течение первых

48 ч после рождения имеет большую чувствительность – 74–89%, но это требует повторных заборов образцов крови, чего в условиях современной стратегии оказания помощи недоношенным новорожденным рекомендовано избегать.

Однако следует заметить, что роль СРБ в мониторинге эффективности антибиотикотерапии, несомненно, велика. В недавно опубликованном метаанализе, который включал 37 исследований, было показано, что СРБ имеет большую вариабельность в чувствительности (30–80%), но демонстрирует более высокую специфичность (83–100%) при появлении симптомов инфицирования. Наблюдалась тенденция к повышению чувствительности и специфичности через 24 и 48 ч соответственно [10].

ПКТ также является одним из популярных диагностических маркеров тяжелой бактериальной инфекции и сепсиса. Он представляет собой пептид из 116 аминокислот с приблизительной молекулярной массой 14,5 кДа, который вырабатывается в организме в ответ на эндотоксины или медиаторы, продуцируется моноцитами и гепатоцитами при бактериальных инфекциях и коррелирует с тяжестью бактериальных инфекций [16]. ПКТ имеет большую чувствительность (81%) и специфичность (79%), чем СРБ, но в условиях диагностики РНС, когда забор производится непосредственно после рождения, чувствительность составляет всего 49%.

Другим дополнительным преимуществом ПКТ ранее считалось то, что повышение уровня ПКТ при бактериальном сепсисе не зависит от гестационного возраста новорожденного, но недавно опубликованное исследование показало, что повышение референсных значений ПКТ у детей с гестационным возрастом ≤ 32 нед. обратно коррелирует со сроком гестации. Поэтому интерпретация результатов у экстремально недоношенных новорожденных должна быть осторожной и рассматриваться в комплексе с другими лабораторными маркерами и клиническими проявлениями возможной инфекции [17].

Принято считать, что повышение уровня ПКТ выше 0,5 нг/мл, если нет других причин для объяснения, следует расценивать как сепсис или системную воспалительную реакцию у пациентов всех возрастных категорий. Тем не менее существует большое количество работ, подтверждающих физиологическое увеличение концентрации ПКТ у новорожденных в течение первых 24 ч после рождения, не связанное с инфицированием (например, дети с респираторным дистресс-синдромом, нестабильностью гемодинамики и дети, рожденные от матерей с диабетом) [15].

Человеческий адреномедуллин (АДМ) является иммуномодулятором с различными описанными метаболическими и сосудистыми модуляторными эффектами, и повышение уровня этого пептида в тканях происходит в ответ на нарушение кровообращения в них. Он играет важную роль в регулировании объема крови, а также обладает потен-

циальными антимикробными эффектами, которые оказывают защитное действие против повреждения органов, особенно при сепсисе. Сывороточный уровень его быстро нарастает при сепсисе, но период полураспада составляет всего 22 мин, что делает невозможным использование его для диагностики. Преадреномедуллин (пре-АДМ), более стабильная молекула-предшественник АДМ, хорошо коррелирует с другими маркерами, такими как ИЛ-6 и СРБ, как предиктивный фактор у пациентов с сепсисом [23]. Имеются многочисленные исследования уровня пре-АДМ у взрослых пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком, показывающие хорошие потенциальные возможности применения этого маркера для диагностики [19]. Пока накоплено недостаточно данных о диагностической ценности пре-АДМ у новорожденных, но сообщается о высокой чувствительности (86,8%) этого маркера в случаях РНС. Хотя нет ясности в процессе выведения пре-АДМ из организма новорожденных, особенно недоношенных новорожденных со сниженной почечной функцией и РДСН, которые могут повлиять на кинетику этой молекулы, очевидно, что использование про-АДМ в сочетании с обычными реагентами острой фазы может быть более полезным при диагностике и последующем наблюдении больных с РНС.

Пресепсин (ПСП) – относительно новый высокочувствительный и высокоспецифичный маркер сепсиса, представляет собой белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих бактерий и грибов. Главную роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 с молекулярной массой 55 кДа. Рецепторный белок распознает сигнал о наличии инфицирующих бактерий и тем самым включает воспалительный процесс и систему врожденного иммунитета. При этом активация лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП недостаточна, для образования ПСП необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий.

Преимуществом его является и малое количество крови, необходимое для исследования, и быстрота определения, что очень актуально для такой сложной группы пациентов, как недоношенные новорожденные.

Появляется все большее количество доказательств того, что ПСП является перспективным биомаркером в диагностике сепсиса у взрослых [1].

Исследования показывают, что циркулирующие уровни ПСП повышаются при развитии системных инфекций (СИ) и сепсиса, вызываемых грамотрицательными, грамположительными и грибковыми инфекциями (*Coagulase-neg. Staphylococci*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia group*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др.) и не повышается при вирусных [25]. ПСП имеет 100%-ную чувствительность к подтвержденным гемокультурами инфекциям. Многократно было доказано также, что при воспалительных процессах, не связанных с СИ, динамика ПСП остается стабильной [8].

Уровни ПСП не зависят от пола, расы, способа родоразрешения, мало зависят от гестационного возраста, близнецовости, материнской лихорадки / повышенного уровня СРБ, меконияльных околоплодных вод.

Исследования, сравнивающие диагностическую ценность ПСП с другими широко распространенными маркерами сепсиса новорожденных детей – СРБ и ПКТ, показали, что ПСП имеет более высокую чувствительность и специфичность (97,6 и 95,1% против 80,5% у СРБ и ПКТ) [42]. Более того, в метаанализе 2018 г., посвященном сравнению комбинации СРБ + ПКТ и ПСП, авторы пришли к выводу, что для диагностики НС можно использовать только ПСП, так как его чувствительность и специфичность сопоставимы с комбинацией этих маркеров [35].

При развитии сепсиса ПСП повышается через 1 ч после появления в крови инфицирующих агентов, то есть раньше, чем СРБ и ПКТ. Изменения уровня ПСП в динамике могут быть использованы как критерий тяжести сепсиса и прогноза заболевания [34].

На сегодня определены предварительные референтные уровни ПСП для диагностики НС: здоровые новорожденные – ниже 600 пг/мл; риск развития НС – 600–800 пг/мл; септические новорожденные – выше 800 пг/мл [27].

Таким образом, ПСП обладает высокой чувствительностью и специфичностью при сепсисе, значительно коррелирует со смертностью пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Предварительные выводы свидетельствуют о возможности его широкого применения, но на сегодня требуется больше информации о состояниях, приводящих к повышению уровня ПСП, а также о более тщательной оценке его как потенциального биомаркера тяжелого сепсиса и септического шока у новорожденных всех сроков гестации.

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. Афанасьев А. А., Малинина Д. А., Колчанова В. Н. и др. Место пресепсина в скрининге инфекции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 23–33. doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33.
2. Гизатуллин Р. Х., Миронов П. И. Постпилорическая нутритивная поддержка в комплексном лечении сепсиса новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 9–14. doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-3-9-14.
3. Григорьев Е. В., Матвеева В. Г., Шукевич Д. Л. и др. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 1. – С. 18–29. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29.
4. Лекманов А. У., Миронов П. И., Руднов В. А. и др. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 61–69. doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69.
5. Шмаков А. Н., Кохно В. Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). – Новосибирск, 2007.
6. Adams-Chapman I., Stoll B. J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 290–297. doi:10.1097/01.qco.0000224825.57976.87.
7. Behrman R. E., Shiono P. H. Neonatal risk factors. In: Fanaroff A. A., Martin R. J., eds. Neonatal-perinatal medicine. St. Louis, MO: Mosby, 2002. – P. 17–26. doi:10.1002/ppul.1950160312.
8. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V. et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis // Eur. J. Pediatr. – 2018. – Vol. 177, № 5. – P. 625–632. doi:10.1007/s00431-018-3114-1.
9. Chiesa C., Panero A., Osborn J. F. et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge // Clin. Chemistry. – 2004. – Vol. 50, № 2. – P. 279–287. doi:10.1373/clinchem.2003.025171.
10. Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26, № 3. – P. 664–672. doi:10.1086/514576.
11. Clyne B., Olshaker J. S. The C-Reactive protein // J. Emerg. Med. – 1999. – Vol. 17, № 6. – P. 1019–1025. doi:10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
12. Cohen-Wolkowicz M., Moran C., Benjamin D. K. et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2009. – Vol. 28, № 12. – P. 1052–1056. doi:10.1097/inf.0b013e3181ac6fbd.
13. Connell T. G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, № 5. – P. 891–896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
14. Edwards M. S., Baker C. J. Sepsis in the newborn. In: A. A. Gershon, P. J. Hotez, and S. L. Katz // Krugman's. Infect. Dis. Children, Eds, Mosby, Philadelphia, Pa, USA. – 2004. – P. 545–561.
15. Ehlenz K., Koch B., Preuss P. et al. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin // Experim. Clin. Endocrinol. & Diabetes. – 2009. – Vol. 105, № 3. – P. 156–162. doi:10.1055/s-0029-1211745.
16. Gogos C. A., Drosou E., Bassaris H. P. et al. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, № 1. – P. 176–180. doi:10.1086/315214.
17. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 2–8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
18. Hahn W. H., Song J. H., Park I. S. et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth // Neonatology. – 2015. – Vol. 108, № 1. – P. 60–64. doi:10.1159/000381330.
19. Hedegaard S. S., Wisborg K., Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review // Infect. Dis. – 2014. – Vol. 47, № 3. – P. 117–124. doi:10.3109/00365548.2014.971053.
20. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks // Neonatology. – 2012. – Vol. 102, № 1. – P. 25–36. doi:10.1159/000336629.
21. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates // J. Perinatal Med. – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 587–590. doi:10.1515/jpm-2011-0308.

REFERENCES

1. Afanasiev A. A., Malinina D. A., Kolchanova V. N. et al. Place of presepsin in the screening for infections in the critically ill patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 23–33. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-23-33.
2. Gizatullin R. Kh., Mironov P. I. Post-pyloric nutritional support in the complex treatment of neonatal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 9–14. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-3-9-14.
3. Grigoriev E. V., Matveeva V. G., Shukevich D. L. et al. Induced immunosuppression in critical conditions: diagnostic possibilities in clinical practice. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2019, no. 1, pp. 18–29. (In Russ.) https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29.
4. Lekmanov A. U., Mironov P. I., Rudnov V. A. et al. Modern definitions and principles of intensive care of sepsis in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 61–69. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69.
5. Shmakov A. N., Kokhno V. N. *Kriticheskie sostoyaniya novorozhdennykh (tekhnologiya distantsionnogo konsultirovaniya i evakuatsii)*. [Newborns in critical state (the technology of distant consulting and evacuation)]. Novosibirsk, 2007.
6. Adams-Chapman I., Stoll B. J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 19, no. 3, pp. 290–297. doi:10.1097/01.qco.0000224825.57976.87.
7. Behrman R. E., Shiono P. H. Neonatal risk factors. In: Fanaroff A. A., Martin R. J., eds. Neonatal-perinatal medicine. St. Louis, MO: Mosby, 2002. pp. 17–26. doi:10.1002/ppul.1950160312.
8. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V. et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur. J. Pediatr.*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 625–632. doi:10.1007/s00431-018-3114-1.
9. Chiesa C., Panero A., Osborn J. F. et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin. Chemistry*, 2004, vol. 50, no. 2, pp. 279–287. doi:10.1373/clinchem.2003.025171.
10. Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 26, no. 3, pp. 664–672. doi:10.1086/514576.
11. Clyne B., Olshaker J. S. The C-Reactive protein. *J. Emerg. Med.*, 1999, vol. 17, no. 6, pp. 1019–1025. doi:10.1016/s0736-4679(99)00135-3.
12. Cohen-Wolkowicz M., Moran C., Benjamin D. K. et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009, vol. 28, no. 12, pp. 1052–1056. doi:10.1097/inf.0b013e3181ac6fbd.
13. Connell T. G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*, 2007, vol. 119, no. 5, pp. 891–896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
14. Edwards M. S., Baker C. J. Sepsis in the newborn. In: A. A. Gershon, P. J. Hotez, and S. L. Katz. *Krugman's. Infect. Dis. Children*, Eds, Mosby, Philadelphia, Pa, USA, 2004. pp. 545–561.
15. Ehlenz K., Koch B., Preuss P. et al. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin. *Experim. Clin. Endocrinol. & Diabetes*, 2009, vol. 105, no. 3, pp. 156–162. doi:10.1055/s-0029-1211745.
16. Gogos C. A., Drosou E., Bassaris H. P. et al. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 181, no. 1, pp. 176–180. doi:10.1086/315214.
17. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 6, no. 1, pp. 2–8. (In Russ.) doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
18. Hahn W. H., Song J. H., Park I. S. et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth. *Neonatology*, 2015, vol. 108, no. 1, pp. 60–64. doi:10.1159/000381330.
19. Hedegaard S. S., Wisborg K., Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review. *Infect. Dis.*, 2014, vol. 47, no. 3, pp. 117–124. doi:10.3109/00365548.2014.971053.
20. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, 2012, vol. 102, no. 1, pp. 25–36. doi:10.1159/000336629.
21. Hofer N., Zacharias E., Müller W. et al. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J. Perinatal Med.*, 2012, vol. 40, no. 5, pp. 587–590. doi:10.1515/jpm-2011-0308.

22. Hornik C. P., Fort P., Clark R. H. et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units // *Early Human Development*. – 2012. – Vol. 88, suppl. 2 – P. 69–74. doi:10.1016/s0378-3782(12)70019-1.
23. Kang F.X., Wang R.L., Yu K.L. et al. The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification // *Chinese Crit. Care Med.* – Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2008 – Vol. 20, № 8. – P. 452–455. PMID: 18687169.
24. Kim C. J., Romero R., Chaemsathong P. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // *Am. J. Obstetrics Gynecol.* – 2015 – Vol. 213, Suppl. 4 – P. 29–52. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.040.
25. Kumar N., Dayal R., Singh P. et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis // *Indian J. Pediatr.* – 2019 – Vol. 86, № 2. – P. 177–179. doi:10.1007/s12098-018-2659-3.
26. Masseva A., Dimitrov A., Marinov B. et al. Intraamniotic infection – cause and satellite of preterm birth // *Akusherstvo i ginekologiya*. – Vol. 52, Suppl. 2 – P. 15–21. PMID: 24294756.
27. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial // *Crit. Care*. – 2014 – Vol. 18, № 1. – R6. doi:10.1186/cc13183.
28. Meem M., Modak J.K., Mortuza R. et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics // *J. Global Health*. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 201–209. PMID: 23198119.
29. Mizuno S. Granulocyte colony-stimulating factor and neonatal infection // *J. Pediatrics*. – 1997. – Vol. 130, № 5. – P. 845–846. PMID: 9152302.
30. Mussap M. Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation // *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.* – 2012 – Vol. 25, Suppl. 4. – P. 32–34. doi:10.3109/14767058.2012.715000.
31. Neal P.R., Kleiman M. B., Reynolds J. K. et al. Volume of blood submitted for culture from neonates // *J. Clin. Microbiol.* – 1986 – Vol. 24, № 3. – P. 353–356. doi:10.1128/jcm.24.3.353-356.1986.
32. Özenci V., Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis // *Acta Paediatrica*. – 2018. – Vol. 108, № 1. – P. 169–170. doi:10.1111/apa.14597.
33. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department // *Clin. Chem. Laborat. Med.* – 2014. – Vol. 52, № 10 – P. 1395–1400. doi:10.1515/ccm-2014-0199.
34. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 12. doi:10.1371/journal.pone.0146020.
35. Ruan L., Chen G. Y., Liu Z. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 316. doi:10.1186/s13054-018-2236-1.
36. Schlapbach L. J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 179–188. doi:10.1007/s00134-017-5021-8.
37. 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. doi:10.1001/jama.2016.0287.
38. Stoll B. J., Hansen N. I., Higgins R. D. et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 635–639. doi:10.1097/01.inf.0000168749.82105.64.
39. Connell T. G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119, № 5 – P. 891–896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
40. 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. doi:10.1186/s13054-015-1010-x.
41. 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. doi:10.1097/ccm.0000000000000509.
42. Wu C. C., Lan H. M., Han S. T. et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intens. Care*. – 2017 – Vol. 7, № 1. – P. 91. doi:10.1186/s13613-017-0316-z.
22. Hornik C.P., Fort P., Clark R.H. et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Human Development*, 2012, vol. 88, suppl. 2, pp. 69–74. doi:10.1016/s0378-3782(12)70019-1.
23. Kang F.X., Wang R.L., Yu K.L. et al. The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification. *Chinese Crit. Care Med. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008, vol. 20, no. 8, pp. 452–455. PMID: 18687169.
24. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstetrics Gynecol.*, 2015, vol. 213, suppl. 4, pp. 29–52. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.040.
25. Kumar N., Dayal R., Singh P. et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis. *Indian J. Pediatr.*, 2019, vol. 86, no. 2, pp. 177–179. doi:10.1007/s12098-018-2659-3.
26. Masseva A., Dimitrov A., Marinov B. et al. Intraamniotic infection – cause and satellite of preterm birth. *Akusherstvo I Ginekologiya*, vol. 52, suppl. 2, pp. 15-21. PMID: 24294756.
27. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 1, R6. doi:10.1186/cc13183.
28. Meem M., Modak J.K., Mortuza R. et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J. Global Health*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 201–209. PMID: 23198119.
29. Mizuno S. Granulocyte colony-stimulating factor and neonatal infection. *J. Pediatrics*, 1997, vol. 130, no. 5, pp. 845–846. PMID: 9152302.
30. Mussap M. Laboratory medicine in neonatal sepsis and inflammation. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Med.*, 2012, vol. 25, suppl. 4, pp. 32–34. doi:10.3109/14767058.2012.715000.
31. Neal P.R., Kleiman M.B., Reynolds J.K. et al. Volume of blood submitted for culture from neonates. *J. Clin. Microbiol.*, 1986, vol. 24, no. 3, pp. 353–356. doi:10.1128/jcm.24.3.353-356.1986.
32. Özenci V., Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis. *Acta Paediatrica*, 2018, vol. 108, no. 1, pp. 169–170. doi:10.1111/apa.14597.
33. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin. Chem. Laborat. Med.*, 2014, vol. 52, no. 10, pp. 1395–1400. doi:10.1515/ccm-2014-0199.
34. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PloS one*, 2015, vol. 10, no. 12. doi:10.1371/journal.pone.0146020.
35. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 316. doi:10.1186/s13054-018-2236-1.
36. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to intensive care unit. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 179–188. doi:10.1007/s00134-017-5021-8.
37. 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, no. 8, pp. 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
38. Stoll B.J., Hansen N.I., Higgins R.D. et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2005, vol. 24, no. 7, pp. 635–639. doi:10.1097/01.inf.0000168749.82105.64.
39. Connell T.G., Rele M., Cowley D. et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*, 2007, vol. 119, no. 5, pp. 891–896. doi:10.1542/peds.2006-0440.
40. 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, no. 1, pp. 293. doi:10.1186/s13054-015-1010-x.
41. 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, no. 11, pp. 2409–2417. doi:10.1097/ccm.0000000000000509.
42. Wu C.C., Lan H.M., Han S.T. et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intens. Care*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 91. doi:10.1186/s13613-017-0316-z.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22.

Иванова Оксана Николаевна

ассистентка кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: lady.meds@yandex.ru
ORCID iD 0000-0001-5818-6707

Григорьев Евгений Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: grigoriev@hotmai.com
ORCID iD 0000-0001-8370-3083

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
22, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650056

Oksana N. Ivanova

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: lady.meds@yandex.ru
ORCID iD 0000-0001-5818-6707.

Evgeny V. Grigoriev

Professor, Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: grigoriev@hotmai.com
ORCID iD 0000-0001-8370-3083.



Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения

А. В. МАРУХОВ, М. В. ЗАХАРОВ, Н. В. ЧУБЧЕНКО, А. Н. БЕЛЬСКИХ, Л. В. БУРЯКОВА, Д. Ю. ЛАЗАРЕНКО

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Эффективность антибактериальной терапии является критически важным фактором улучшения исходов лечения пациентов с сепсисом. Нарушение функции почек и проведение заместительной почечной терапии приводят к существенному изменению фармакокинетических параметров большинства вводимых внутривенно антибактериальных препаратов, что во многих случаях сопровождается их недостаточной или избыточной концентрацией в крови, становится причиной неэффективности антибактериальной терапии.

Цель: анализ литературы, посвященной проведению антибактериальной терапии на фоне применения экстракорпоральной детоксикации у пациентов с сепсисом.

Результаты: наиболее доступным и эффективным методом решения проблемы неадекватного дозирования антибиотиков при применении экстракорпоральной детоксикации является разработка локальных протоколов, основанных на результатах проведения фармакокинетических исследований.

Ключевые слова: экстракорпоральная детоксикация, заместительная почечная терапия, антибактериальная терапия, фармакокинетика

Для цитирования: Марухов А. В., Захаров М. В., Чубченко Н. В., Бельских А. Н., Бурякова Л. В., Лазаренко Д. Ю. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 80-87. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87

Antibacterial therapy of sepsis in extracorporeal detoxification: current problems and ways to solve them

A. V. MARUKHOV, M. V. ZAKHAROV, N. V. CHUBCHENKO, A. N. BELSKIKH, L. V. BURYAKOVA, D. YU. LAZARENKO

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The effectiveness of antibacterial therapy is a critical factor to improve treatment outcomes in sepsis patients. Impaired renal function and renal replacement therapy lead to a significant change in the pharmacokinetic parameters of most intravenous antibacterial drugs, which in many cases is accompanied by insufficient or excessive concentration in the blood which results in antibacterial therapy failure. The article presents current views and describes the current problems of antibacterial therapy for sepsis during the use of extracorporeal detoxification methods.

The objective: to analyze publications on antibacterial therapy of sepsis during the extracorporeal detoxification.

Results: the most accessible and effective method for solving the problem of inadequate dosage of antibiotics when using extracorporeal detoxification is to develop local protocols based on the results of pharmacokinetic studies.

Keywords: extracorporeal detoxification, renal replacement therapy, antibacterial therapy, pharmacokinetics

For citations: Marukhov A.V., Zakharov M.V., Chubchenko N.V., Belskikh A.N., Buryakova L.V., Lazarenko D.Yu. Antibacterial therapy of sepsis in extracorporeal detoxification: current problems and ways to solve them. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 80-87. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87

Для корреспонденции:

Марухов Артем Владимирович
E-mail: maruxov84@mail.ru

Correspondence:

Artem V. Marukhov
Email: maruxov84@mail.ru

Важность рассматриваемой темы обусловлена двумя основными факторами: первый связан с тем, что сепсис является основной причиной применения различных методов эфферентной терапии у пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [28]. Наиболее часто в состав комплексного лечения сепсиса включают следующие методики экстракорпоральной детоксикации (ЭКД): различные модификации заместительной почечной терапии (ЗПТ), такие как гемодиализ, гемофильтрация, гемодиофильтрация; сорбционные методики, такие как селективная адсорбция липополисахарида (ЛПС-сорбция), сорбция цитокинов.

Вторая причина высокой актуальности рассматриваемого вопроса заключается в том, что антибактериальная терапия является единственным эффективным методом этиотропного лечения бак-

териального сепсиса и ее адекватность критически важна для улучшения исходов [2, 5]. Условно можно выделить три основных принципа, обеспечивающих эффективность проведения антибактериальной терапии сепсиса.

1. Назначение препарата, эффективного в отношении конкретного патогенного штамма или нескольких штаммов, являющихся причиной развития сепсиса.

2. Раннее назначение антибиотика. Доказано, что снижение длительности периода от момента развития сепсиса до начала введения антибактериального препарата (АБП) приводит к улучшению исходов, снижению летальности.

3. Подбор необходимой дозы антибиотика. Соблюдение данного принципа позволяет решить две проблемы: с одной стороны, предотвращение передозировки препаратом и развития связанных

с этим токсических эффектов, с другой – поддержание адекватной концентрации антибиотика для осуществления полной эрадикации возбудителя.

Говоря о последнем принципе, стоит подчеркнуть, что одним из ключевых факторов развития резистентности патогенных штаммов к АБП является именно недостаточная концентрация антибиотика в организме пациента, позволяющая ранее чувствительным микроорганизмам выработать устойчивость к применяемому препарату [2, 8]. Подобная ситуация нередко возникает на фоне развития острого почечного повреждения (ОПП) у пациента с сепсисом. При этом происходит закономерное снижение почечного клиренса антибиотика (почки являются основным органом элиминации большинства АБП). Врач обоснованно реагирует на данное обстоятельство снижением вводимой дозы АБП, ориентируясь на показатель изменяющейся скорости клубочковой фильтрации. Затем, в случае прогрессирования почечного повреждения, начинают ЗПТ, которая обуславливает увеличение клиренса антибиотика. При отсутствии коррекции дозировки это приводит к снижению его концентрации ниже терапевтического уровня. Таким образом, возникает ситуация, когда применение ЗПТ для лечения сепсис-ассоциированного ОПП снижает эффективность проводимой АБТ и способствует развитию антибиотикорезистентности возбудителя, что замыкает порочный круг, вызывая прогрессирование сепсиса [11, 12, 17, 26, 27].

Нередко в клинической практике наблюдается и обратная ситуация, когда на фоне проведения ЗПТ антибиотики назначаются в дозах, применяемых у пациентов с нормальной функцией почек, что особенно характерно при использовании продленных (8–12 ч) и продолжительных (более 12 ч) операций. В этих условиях возрастает риск существенного превышения концентрации АБП в тканях, что может приводить к появлению токсических эффектов препарата [14, 18].

Исследования, призванные изучить клиническую значимость проблемы подбора адекватной дозы АБП для лечения пациентов с сепсисом на фоне применения ЭКД, проводили многие, в основном зарубежные, авторы. Коллективом австралийских ученых выполнено проспективное обсервационное мультицентровое исследование [22], в ходе которого проведен анализ лечения 24 пациентов с ОПП на фоне применения продолжительной ЗПТ (ПЗПТ). Все обследуемые пациенты получали один или несколько из следующих препаратов: меропенем, ципрофлоксацин, ванкомицин, пиперациллин/тазобактам. Дозы АБП лечащими врачами назначались исходя из их представлений о должных режимах дозирования антибиотиков в конкретной клинической ситуации. Авторы исследовали фармакокинетический профиль АБП, при этом выявляли частоту достижения терапевтической цели и значительного превышения необходимой концентрации препарата. При этом наблюдалась существенная

вариабельность концентраций всех антибиотиков: в 15–40% случаев терапевтическая цель не достигнута, в 10% отмечено существенное превышение целевой концентрации. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что эмпирический выбор дозирования антибиотиков при лечении пациентов в критическом состоянии с ОПП на фоне ПЗПТ сопровождается высоким риском неэффективности антибактериальной терапии или токсичности. Похожие результаты получены в ходе проведения мультинационального проспективного обсервационного исследования SMARTR. Авторы изучили фармакокинетические параметры меропенема, пиперациллина/тазобактама и ванкомицина у пациентов в критическом состоянии, при лечении которых применяли ПЗПТ. В исследование включен 381 пациент из 29 ОРИТ лечебных учреждений в 14 странах. Установлено, что границы целевых терапевтических концентраций были превышены в 26, 36, 72% случаев и не достигнуты в 4, 4, 55% случаев соответственно [25].

Проблема недостаточной эффективности применяемых режимов дозирования актуальна не только для случаев использования продолжительных методик, но и для других разновидностей ЗПТ. L. A. Keough et al. [15] провели исследование, направленное на оценку адекватности проводимой антибактериальной терапии пациентам на фоне применения медленного низкоэффективного диализа (SLED). В исследование включены пациенты, получающие один или несколько из следующих АБП: ванкомицин, цефепим, даптомицин, меропенем, пиперациллин/тазобактам. Авторы установили, что дозы АБП недостаточны для достижения терапевтических целей на протяжении 63% времени, в течение которого проводили антибактериальную терапию.

Перечисленные обстоятельства обуславливают актуальность вопроса подбора адекватной дозы антибиотика при проведении ЭКД пациенту с сепсисом в реальных клинических условиях, с которым сталкивается практически каждый врач-реаниматолог. Причиной сложностей в составлении информативных рекомендаций по дозированию антибиотиков является наличие множества факторов, определяющих параметры фармакокинетики и фармакодинамики (ФК/ФД) АБП при проведении ЭКД.

Факторы, влияющие на фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибиотиков при проведении ЭКД

Наиболее значимыми факторами, определяющими параметры ФК/ФД АБП при проведении ЭКД, являются физико-химические свойства антибиотиков, особенности состояния пациента и факторы, связанные непосредственно с ЭКД, ее видами, режимами и параметрами, применяемыми массообменными устройствами [10, 13, 16] (табл. 1).

Основными параметрами, отражающими фармакокинетические свойства препаратов, являются

Таблица 1. Основные факторы, определяющие фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибиотиков при экстракорпоральной детоксикации*Table 1. The main factors that determine the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antibiotics in extracorporeal detoxification*

Физико-химические свойства АБП	Факторы, связанные с ЭКД	Особенности состояния пациента
• молекулярная масса • способность связываться с белками плазмы • гидро- или липофильность • эффект Гиббса – Доннана	• скорость потока диализирующего и/или замещающего раствора • продолжительность операции • точка отсечения (cut-offpoint) мембраны гемофильтра • сорбционная способность мембраны гемофильтра	• остаточный почечный клиренс • изменение объема распределения • изменение печеночного клиренса • уровень альбумина в крови

биодоступность, клиренс и объем распределения. При внутривенном введении биодоступность любого препарата неизменна и составляет 100%. В свою очередь, значения клиренса и объема распределения являются переменными величинами, существенно изменяющимися у пациентов в критическом состоянии. Ведущая роль в элиминации большинства АБП принадлежит почкам, при этом почечный клиренс у пациентов, находящихся на лечении методами ПЗПТ, не всегда снижен до значений, позволяющих не принимать его в расчет при оценке ФК антибиотиков [31]. Объем распределения препарата зависит от сердечного выброса, тканевой перфузии, содержания воды во внутриклеточных и внеклеточных водных секторах, а также физико-химических свойств, таких как растворимость в воде и в жирах. Для липофильных антибиотиков характерен высокий объем распределения. В нормальных условиях большая часть липофильных АБП связана с белками плазмы, однако при наличии характерной для течения сепсиса гипоальбуминемии несвязанная фракция за счет облегченного проникновения в ткани имеет значительный объем распределения. Не связанная с альбумином фракция АБП становится более доступной для элиминации при проведении ЭКД. Гидрофильные препараты обладают меньшим объемом распределения, что обусловлено их сниженной способностью к проникновению через биологические мембраны. Для гидрофильных препаратов нехарактерно высокое сродство к белкам плазмы. Повышение объема распределения антибиотиков происходит при сепсисе на фоне значительного увеличения объема интерстициального пространства. Изменение объема распределения препаратов при сепсисе является следствием проведения активной инфузионной терапии и/или вазопрессорной поддержки, наличия системной вазодилатации, гипоальбуминемии, повышения проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла. При этом увеличение объема распределения сопровождается снижением клиренса препарата в результате проведения ПЗПТ [4, 10].

Способность антибиотика связываться с белками плазмы крови не только определяет объем его распределения в организме, но и характеризует возможность и степень его элиминации через мембрану гемофильтра (диализатора). Большой клиренс при

проведении ПЗПТ характерен для препаратов, не связывающихся с белками плазмы. Важным фактором, влияющим на степень удаления антибиотика из системного кровотока при ПЗПТ, является коэффициент просеивания, на величину которого влияют молекулярная масса препарата и точка отсечения мембраны гемофильтра, зависящая от размеров ее пор. Коэффициент просеивания возрастает при применении гемофильтра с более высокой точкой отсечения и снижается для препаратов с большей молекулярной массой. В целом, данная закономерность характерна не только для конвекционного, но и для диффузионного массопереноса. На элиминацию антибиотиков могут влиять такие параметры ПЗПТ, как скорость подачи диализирующего и/или замещающего раствора. Ряд материалов, из которых изготавливают мембраны современных гемофильтров и диализаторов, обладают сорбционной способностью, что является дополнительным фактором повышения степени удаления препарата при проведении ПЗПТ [7, 23].

Одним из потенциальных факторов, способных оказать влияние на степень элиминации антибиотиков при проведении ПЗПТ, является феномен Гиббса – Доннана, суть которого заключается в возвращении анионных белков (в том числе альбумина) в линию кровотока экстракорпорального контура через мембрану гемофильтра. При этом наблюдается возвращение катионных антибиотиков, таких как аминогликозиды и левофлоксацин. Следует отметить, что элиминация анионных молекул антибиотиков (цефотаксим, цефтазидим) в данном случае не меняется. Установлено, что феномен Гиббса – Доннана в большей степени проявляется при использовании гемофильтров с полиакрилонитрильными и полиамидными мембранами и в меньшей – с полисульфоновыми. Клиническая значимость данного феномена до конца не изучена [1].

Каждая из вышеприведенных особенностей потенциально влияет на клиренс антибиотиков. Среди факторов, которые способствуют повышению клиренса АБП и, соответственно, снижению их эффективной концентрации в организме пациента при проведении ЭКД, наиболее значимыми являются [10, 31]: 1) низкая молекулярная масса; 2) повышение «дозы» и продолжительности ЭКД; 3) высокая точка отсечения мембраны гемофильтра;

4) гидрофильность препарата; 5) снижение объема распределения; 6) связывание антибиотика на мембране гемофильтра.

Важным обстоятельством является то, что, помимо всех вышеперечисленных нюансов, которые определяют ФК/ФД свойства АБП при проведении ЭКД, существенное значение имеют различия данных свойств у разных антибиотиков. В соответствии с особенностями ФК/ФД выделяют три группы АБП [10, 19].

1. Препараты, эффективное антибактериальное действие которых зависит от времени поддержания их концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) (бета-лактамы, ванкомицин, линезолид).

2. Антибиотики, обладающие наибольшей эффективностью на фоне максимальных значений их пиковой концентрации (аминогликозиды, метронидазол).

3. АБП, свойства которых позволяют отнести их и к первой, и ко второй группам (фторхинолоны, колистин).

В соответствии с принадлежностью к одной из вышеперечисленных групп определяют адекватность режима дозирования антибиотика при проведении ЭКД с расчетом одного из следующих параметров:

- времени, в течение которого плазменная концентрация превышает МПК ($T > MIC$);
- отношение пиковой плазменной концентрации после однократного введения к МПК (C_{max}/MIC);
- отношение площади под кривой плазменной концентрации в течение 24 ч к МПК (AUC_{24}/MIC).

Пути решения проблемы дозирования антибиотиков при проведении экстракорпоральной детоксикации

Решение проблемы рационального дозирования антибиотиков при проведении ЭКД кажется очевидным – применять аннотации к антибиотикам, в которых, как правило, приведены рекомендации по применению препарата при проведении ЗПТ. Однако в большинстве случаев подобные аннотации применимы только для интермиттирующих операций на основе диффузионного массопереноса и подходят пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих программный гемодиализ. Среди факторов, ограничивающих информативность аннотаций к АБП при проведении антибактериальной терапии сепсиса на фоне ЭКД, наиболее существенным является то, что в аннотациях зачастую не учитываются:

- возможности использования продолжительных и «гибридных» методов ЗПТ;
- применение методик на основе конвекционного массопереноса (гемофильтрация, гемодиофильтрация);
- использование современных высокопроницаемых и сверхвысокопроницаемых гемофильтров;
- применение других современных методов ЭКД (селективная плазмофильтрация, сорбция цитокинов, ЛПС-сорбция) для лечения сепсиса.

Кроме того, рекомендации по дозированию АБП, приведенные в аннотациях, в большинстве случаев основаны на результатах исследований ФК препарата у здоровых добровольцев. Таким образом, существует комплекс обстоятельств, связанных как с возможным изменением длительности ЭКД, так и с ее видом, применением различных массообменных устройств и особенностями проведения исследований фармакокинетических свойств антибиотика, которые не позволяют на практике опираться на общедоступные данные, указанные в аннотации к АБП. Современные авторы предлагают два основных способа решения данной проблемы.

1. Применение мониторинга концентрации АБП в крови – therapeutic drug monitoring (TDM), позволяющего в режиме реального времени исследовать концентрации АБП в крови [20]. Однако в настоящий момент применение прикроватного мониторинга плазменной концентрации антибиотиков возможно лишь для немногих препаратов (амикацин, гентамицин, ванкомицин, пиперацillin/тазобактам), что, конечно, значительно ограничивает клиническую ценность данного метода [24]. Безусловно, один из перспективных способов обеспечения более эффективного и безопасного проведения антибактериальной терапии при ЭКД – разработка и внедрение в широкую клиническую практику прикроватного мониторинга плазменной концентрации всего спектра используемых для лечения пациентов с сепсисом АБП. Однако в настоящее время подобные технологии отсутствуют.

2. Разработка протоколов на основании проведенных клинических исследований фармакокинетических и фармакодинамических свойств антибиотиков на фоне применения ЭКД. Данный метод основан на анализе динамики уровней плазменной концентрации препаратов, проведенном уже после лечения пациента. При этом для исследования отобранных в ходе лечения проб применяют сложные и дорогостоящие методики, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография и жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией. В дальнейшем результаты исследований экстраполируют на аналогичную популяцию пациентов, что позволяет использовать их в качестве основы для соответствующих протоколов [3, 9]. В настоящее время именно применение подобных протоколов можно считать единственным методом, доступным для широкого клинического применения.

Но и второй из описанных подходов не всегда оказывается эффективным. По данным результатов собственных исследований, разные авторы дают отличающиеся друг от друга рекомендации, причем зачастую эти различия являются существенными [6, 21, 32, 33]. В табл. 2 представлены результаты нескольких исследований разных лет, посвященных изучению ФК/ФД свойств меропенема при проведении ПЗПТ.

Как следует из представленных данных, каждая группа авторов предлагает свой режим дозирования.

Таблица 2. Результаты клинических исследований фармакокинетических и фармакодинамических свойств меропенема при проведении ЗПТ*Table 2. Results of clinical studies of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem during RRT*

Автор и год публикации	Рекомендуемая доза меропенема
Thalhammer F. et al., 1998 [29]	1 г каждые 8 ч
Tegeder I. et al., 1999 [28]	500 мг каждые 12 ч или 250 мг каждые 6 ч
Giles L.J. et al., 2000 [5]	1 г каждые 12 ч
Robatel C. et al., 2003 [20]	750 мг каждые 8 ч или 1,5 г каждые 12 ч
Isla A. et al., 2005 [10]	500 мг каждые 6 ч
Seyler I. et al., 2011 [25]	1 г каждые 8 ч в течение первых 48 ч с последующим снижением
Ulldemolins M. et al., 2015 [30]	500 мг каждые 6–8 ч

Подобные различия в результатах исследований связаны с рядом причин, из которых можно выделить четыре основных.

1. Ограничения, связанные с проведением исследования (размер выборки, сопоставимость показателей пациентов и др.).

2. Разные параметры операции ЭКД, применяемые в рамках изучения одного метода.

3. Различия в характеристиках используемых гемофильтров/диализаторов (точка отсечки, тип мембраны).

4. ФК/ФД цели (т. е. целевая концентрация препарата), обусловленные чувствительностью (или степенью резистентности) конкретного патогенного штамма к данному антибиотику.

При этом первый из перечисленных факторов представляет собой ограничения, связанные с организацией исследования. Однако наиболее важными, на наш взгляд, являются причины, определяющие условия, в которых были проведены данные исследования.

Таким образом, можно резюмировать, что на основании исследований, проведенных в данных конкретных условиях, возможно разработать протоколы дозирования антибиотиков, которые будут применимы именно в этих условиях. Так, определенный стационар или ряд стационаров одного региона или одной страны, которые имеют схожие протоколы применения ЭКД при сепсисе, используют одни и те же или схожие по характеристикам гемофильтры, а также (и это немаловажно) имеют более или менее одинаковый спектр патогенной, прежде всего нозокомиальной, микрофлоры с похожим профилем чувствительности к антибиотикам. То есть для создания протоколов дозирования антибиотиков при ЭКД, которые могут эффективно применяться в условиях нашей страны, нашего региона или определенного стационара, вероятно, необходимо проводить подобные исследования именно в данных условиях, учитывающих все перечисленные факторы. Именно данный подход, наряду с разработкой и внедрением прикроватного мониторинга концентрации АБП, представляет собой основной путь к повышению эффективности антибактериальной терапии сепсиса при ЭКД.

В настоящее время в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова проходит исследование, посвященное разработке локальных протоколов дозирования АБП при использовании различных методов ЭКД. Одними из основных этапов данной работы являются:

1) изучение спектра основных возбудителей гнойно-септических осложнений заболеваний терапевтического и хирургического профилей с оценкой их фено- и генотипических особенностей, определения резистентности к АБП;

2) оценка эффективности интенсивной терапии у пациентов с сепсисом, с применением методов ЭКД;

3) оценка параметров ФК АБП и их изменений при применении ЭКД в составе интенсивной терапии сепсиса;

4) разработка локального протокола применения антибактериальной терапии при использовании методов ЭКД в комплексном лечении пациентов с сепсисом.

Считаем, что подобный подход, направленный на разработку протоколов дозирования АБП при ЭКД, учитывающий локальные факторы (основными из которых являются: состав и профиль антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов; применяемые виды, режимы и параметры ЭКД; используемые массообменные устройства), позволит повысить эффективность антибактериальной терапии сепсиса при проведении ЭКД.

Заключение

Проведение антибактериальной терапии сепсиса на фоне применения ЭКД является вызовом для практикующего врача, что обусловлено наличием большого числа факторов, влияющих на ФК/ФД антибиотиков. Ситуация усугубляется тем, что в настоящее время методы прикроватного мониторинга плазменной концентрации недоступны для большинства АБП, а имеющиеся протоколы дозирования основаны на результатах исследований, не учитывающих локальных особенностей состава и спектра чувствительности к антибиотикам патогенных штаммов и применяемых операций ЭКД. Таким образом, основным путем повышения эффективности антибактериальной терапии при проведении

ЭКД в настоящее время является выполнение исследований, направленных на разработку локаль-

ных протоколов, с учетом всех вышеперечисленных факторов.

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. Цветков Д. С., Громова Е. Г., Кузнецова Л. С. и др. Оптимизация антибактериальной терапии при проведении продленной заместительной почечной терапии // Инфекции в хирургии. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 6–14.
2. Шлык И. В. Опыт внедрения системы контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – № 6 (16). – С. 60–66.
3. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents // J. Infect. Chemother. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 319–329. doi:10.1016/j.jiac.2015.02.001.
4. De Waele J. J., Lipman J., Akova M. et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients // Intens. Care Med. – 2014. – Vol. 23, № 40 (9). – P. 1340–1351. doi:10.1007/s00134-014-3403-8.
5. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour // Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 42, № 8. – P. 1749–1755. doi: 10.1097/ccm.0000000000000330.
6. Giles L., Jennings A., Thomson A. et al. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, № 3. – P. 632–637. doi: 10.1097/00003246-200003000-00005.
7. Harris L., Reaves A., Krauss A. et al. Evaluation of antibiotic prescribing patterns in patients receiving sustained low-efficiency dialysis: opportunities for pharmacists // Intern. J. Pharm. Pract. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 55–61. doi: 10.1111/j.2042-7174.2012.00226.x.
8. Heintz B., Matzke G., Dager W. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 562–577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
9. Hoff B., Maker J., Dager W. et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update // Ann. Pharmacother. – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 43–55. doi: 10.1177/1060028019865873.
10. Honore P. M., Jacobs R., De Waele E., Spapen H. D. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy // Anaesth. Intens. Therapy. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 412–418. doi: 10.5603/AITa2017.0071.
11. Isla A., Maynar J., Sánchez-Izquierdo J. et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients // J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 45, № 11. – P. 1294–1304. doi: 10.1177/0091270005280583.
12. Jang S. M., Infante S. Abdi pour a. drug dosing considerations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy // Pharmacy [Internet]. MDPI AG. – 2020. – Vol. 7, № 8 (1). – P. 18. doi: 10.3390/pharmacy8010018.
13. Jang S. M., Pai M. P., Shaw A. R., Mueller B. A. Antibiotic exposure profiles in trials comparing intensity of continuous renal replacement // Therapy. Crit. Care Med. [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2019. – Vol. 47, № 11. – P. e863–e871. doi: 10.1097/ccm.00000000000003955.
14. Kächele M., Keller F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in extracorporeal renal replacement therapy // Med. Klin. Intensivmed Notfmed. – 2020. – Feb 11. doi:10.1007/s00063-020-00654-7.
15. Keough L. A., Krauss A., Hudson J. Q. Inadequate antibiotic dosing in patients receiving sustained low efficiency dialysis // Intern. J. Clin. Pharm. [Internet]. Springer Science and Business Media LLC. – 2018. – Vol. 26. – Vol. 40, № 5. – P. 1250–1256. doi: 10.1007/s11096-018-0697-6.
16. Kielstein J., Burkhardt O. Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2011. – Vol. 12, № 12. – P. 2015–2019. doi: 10.2174/138920111798808275.

REFERENCES

1. Tsvetkov D.S., Gromova E.G., Kuznetsova L.S. et al. Optimization of antibiotic therapy during prolonged renal replacement therapy. *Infekcii v Khirurgii*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 6–14. (In Russ.)
2. Shlyk I.V. Experience of introduction of the antimicrobial therapy control system in a general hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, no. 6 (16), pp. 60–66. (In Russ.)
3. Asín-Prieto E., Rodríguez-Gascón A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J. Infect. Chemother.*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 319–329. doi:10.1016/j.jiac.2015.02.001.
4. De Waele J.J., Lipman J., Akova M. et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intens. Care Med.*, 2014, vol. 23, no. 40 (9), pp. 1340–1351. doi:10.1007/s00134-014-3403-8.
5. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 8, pp. 1749–1755. doi: 10.1097/ccm.0000000000000330.
6. Giles L., Jennings A., Thomson A. et al. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 3, pp. 632–637. doi: 10.1097/00003246-200003000-00005.
7. Harris L., Reaves A., Krauss A. et al. Evaluation of antibiotic prescribing patterns in patients receiving sustained low-efficiency dialysis: opportunities for pharmacists. *Intern. J. Pharm. Pract.*, 2012, vol. 21, no. 1, pp. 55–61. doi: 10.1111/j.2042-7174.2012.00226.x.
8. Heintz B., Matzke G., Dager W. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 2009, vol. 29, no. 5, pp. 562–577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
9. Hoff B., Maker J., Dager W. et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update. *Ann. Pharmacother.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 43–55. doi: 10.1177/1060028019865873.
10. Honore P.M., Jacobs R., De Waele E., Spapen H.D. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy. *Anaesth. Intens. Therapy*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 412–418. doi: 10.5603/AITa2017.0071.
11. Isla A., Maynar J., Sánchez-Izquierdo J. et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 2005, vol. 45, no. 11, pp. 1294–1304. doi: 10.1177/0091270005280583.
12. Jang S.M., Infante S. Abdi pour a. drug dosing considerations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Pharmacy (Epub.) MDPI AG*, 2020, vol. 7, no. 8 (1), pp. 18. doi: 10.3390/pharmacy8010018.
13. Jang S.M., Pai M.P., Shaw A.R., Mueller B.A. Antibiotic exposure profiles in trials comparing intensity of continuous renal replacement. *Therapy Crit. Care Med. (Epub.) Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*, 2019, vol. 47, no. 11, pp. e863–e871. doi: 10.1097/ccm.00000000000003955.
14. Kächele M., Keller F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in extracorporeal renal replacement therapy. *Med. Klin. Intensivmed Notfmed*, 2020, Feb 11. doi:10.1007/s00063-020-00654-7.
15. Keough L.A., Krauss A., Hudson J.Q. Inadequate antibiotic dosing in patients receiving sustained low efficiency dialysis. *Intern. J. Clin. Pharm. (Epub.) Springer Science and Business Media LLC*, 2018, vol. 26, vol. 40, no. 5, pp. 1250–1256. doi: 10.1007/s11096-018-0697-6.
16. Kielstein J., Burkhardt O. Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2011, vol. 12, no. 12, pp. 2015–2019. doi: 10.2174/138920111798808275.

17. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving crrt: underdosing is overprevalent // *Semin. Dial.* 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 441–445. doi: 10.1111/sdi.12203.
18. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury // *J. Intens. Care Med.* – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 164–176. doi: 10.1177/0885066614555490.
19. Owen E. J., Gibson G. A., Buckman S. A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials in critically ill patients // *Surgical Infect.* [Internet]. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 155–162. doi: 10.1089/sur.2017.262.
20. Richter D., Frey O., Röhr A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience // *Infection.* – 2019. – Vol. 47, № 6. – P. 1001–1011. doi: 10.1007/s15010-019-01352-z.
21. Robatel C., Decosterd L. A., Biollaz J. et al. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43, № 12. – P. 1329–1340. doi: 10.1177/0091270003260286.
22. Roberts D., Roberts J., Roberts M. et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 1523–1528. doi: 10.1097/ccm.0b013e318241e553.
23. Roberts D. M., Liu X., Roberts J. A. et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 84. doi: 10.1186/s13054-015-0818-8.
24. Roberts J., Roberts D. Antibiotic dosing in critically ill patients with septic shock and on continuous renal replacement therapy: can we resolve this problem with pharmacokinetic studies and dosing guidelines? // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 156. doi: 10.1186/cc13939.
25. Roberts J. A., Joynt G., Lee A. et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational SMARTT Study // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – pii: ciaa224. doi:10.1093/cid/ciaa224.
26. Seyler L., Cotton F., Taccone F. et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 137. doi: 10.1186/cc10257.
27. Shaw A. R., Chaijamorn W., Mueller B. A. We underdose antibiotics in patients on CRRT // *Semin. Dialysis.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 278–280. doi: 10.1111/sdi.12496.
28. Shaw A. R., Mueller B. A. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy // *Advan. Chronic Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 219–227. doi: 10.1053/j.ackd.2017.05.004.
29. Tegeder I., Neumann F., Bremer F. et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration // *Clin. Pharmacology & Therapeutics.* – 1999. – Vol. 65, № 1. – P. 50–57. doi: 10.1016/s0009-9236(99)70121-9.
30. Thalhammer F., Schenk P., Burgmann H. et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Meropenem during Continuous Venovenous Hemofiltration // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42, № 9. – P. 2417–2420. doi: 10.1128/aac.42.9.2417.
31. Ulldemolins M., Soy D., Llaurodo-Serra M. et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements // *Antimikrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 9. – P. 5520–5528. doi: 10.1128/aac.00712-15.
32. Ulldemolins M., Vaquer S., Llaurodo-Serra M. et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 227. doi: 10.1186/cc13938.
33. Vaara S., Pettila V., Kaukonen K. Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 147–157. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02571.x.
17. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving crrt: underdosing is overprevalent. *Semin. Dial.*, 2014, vol. 27, no. 5, pp. 441–445. doi: 10.1111/sdi.12203.
18. Lewis S., Mueller B. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury. *J. Intens. Care Med.*, 2016, vol. 31, no. 3, pp. 164–176. doi: 10.1177/0885066614555490.
19. Owen E.J., Gibson G.A., Buckman S.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials in critically ill patients. *Surgical Infect.*, (Epub.) 2018, vol. 19, no. 2, pp. 155–162. doi: 10.1089/sur.2017.262.
20. Richter D., Frey O., Röhr A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection.* 2019, vol. 47, no. 6, pp. 1001–1011. doi: 10.1007/s15010-019-01352-z.
21. Robatel C., Decosterd L.A., Biollaz J. et al. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 2003, vol. 43, no. 12, pp. 1329–1340. doi: 10.1177/0091270003260286.
22. Roberts D., Roberts J., Roberts M. et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, no. 5, pp. 1523–1528. doi: 10.1097/ccm.0b013e318241e553.
23. Roberts D.M., Liu X., Roberts J.A. et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, pp. 84. doi: 10.1186/s13054-015-0818-8.
24. Roberts J., Roberts D. Antibiotic dosing in critically ill patients with septic shock and on continuous renal replacement therapy: can we resolve this problem with pharmacokinetic studies and dosing guidelines? *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 156. doi: 10.1186/cc13939.
25. Roberts J.A., Joynt G., Lee A. et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational SMARTT Study. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, pii: ciaa224. doi:10.1093/cid/ciaa224.
26. Seyler L., Cotton F., Taccone F. et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 3, pp. 137. doi: 10.1186/cc10257.
27. Shaw A.R., Chaijamorn W., Mueller B.A. We underdose antibiotics in patients on CRRT. *Semin. Dialysis*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 278–280. doi: 10.1111/sdi.12496.
28. Shaw A.R., Mueller B.A. Antibiotic dosing in continuous renal replacement therapy. *Advan. Chronic Kidney Dis.*, 2017, vol. 24, no. 4, pp. 219–227. doi: 10.1053/j.ackd.2017.05.004.
29. Tegeder I., Neumann F., Bremer F. et al. Pharmacokinetics of meropenem critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin. Pharmacology & Therapeutics*, 1999, vol. 65, no. 1, pp. 50–57. doi: 10.1016/s0009-9236(99)70121-9.
30. Thalhammer F., Schenk P., Burgmann H. et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Meropenem during Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, vol. 42, no. 9, pp. 2417–2420. doi: 10.1128/aac.42.9.2417.
31. Ulldemolins M., Soy D., Llaurodo-Serra M. et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimikrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 9, pp. 5520–5528. doi: 10.1128/aac.00712-15.
32. Ulldemolins M., Vaquer S., Llaurodo-Serra M. et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 227. doi: 10.1186/cc13938.
33. Vaara S., Pettila V., Kaukonen K. Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 147–157. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02571.x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Марухов Артем Владимирович

кандидат медицинских наук, начальник отделения
реанимации и интенсивной терапии № 1 клиники
нефрологии и эфферентной терапии.

Захаров Михаил Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент, заместитель
начальника кафедры нефрологии
и эфферентной терапии.

Чубченко Наталья Валерьевна

заведующая отделением, врач –
анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации
и интенсивной терапии № 2 клиники нефрологии и
эфферентной терапии.

Бельских Андрей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент
РАН, заведующий кафедрой нефрологии и эфферентной
терапии.

Бурякова Людмила Владимировна

кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник
научно-исследовательской лаборатории военной хирургии
научно-исследовательского отдела экспериментальной
медицины научно-исследовательского центра.

Лазаренко Диана Юрьевна

кандидат биологических наук, младший научный
сотрудник научно-исследовательской лаборатории
лекарственной и экологической токсикологии
научно-исследовательского отдела экспериментальной
медицины научно-исследовательского центра.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev St.,
St. Petersburg, 194044.

Artem V. Marukhov

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 1 of the Nephrology
and Extracorporeal Blood Purification Therapy Clinic.

Mikhail V. Zakharov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Deputy Head of Nephrology and Extracorporeal Blood
Purification Therapy Unit.

Natalia V. Chubchenko

Head of the Department, Anesthesiologist and Emergency
Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department
no. 2 of the Nephrology and Extracorporeal Blood Purification
Therapy Clinic.

Andrey N. Belskikh

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of the Russian Academy of Sciences, Head of Nephrology
and Extracorporeal Blood Purification Therapy Unit.

Lyudmila V. Buryakova

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Researcher of Research Laboratory of Military Surgery
within Research Department of Experimental Medicine
of the Research Center.

Diana Yu. Lazarenko

Candidate of Biological Sciences,
Junior Researcher of Research Laboratory for Medicinal
and Ecological Toxicology, Research Department
of Experimental Medicine,
Research Center.



О спорных вопросах системной токсичности местных анестетиков

Р. Е. ЛАХИН

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

В письме обращается внимание на положения, касающиеся применения раствора жировой эмульсии при развитии системной токсичности местных анестетиков и опубликованные в статье «Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков» (Вестник анестезиологии и реаниматологии, № 1, 2020). Отмечено, что использование жировой эмульсии при развитии системной токсичности местных анестетиков является методом терапии, принятым во всем мире, и включено в протоколы сердечно-легочной реанимации.

Ключевые слова: системная токсичность, местные анестетики, жировая эмульсия, сердечно-легочная реанимация

Для цитирования: Лакхин Р. Е. О спорных вопросах системной токсичности местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 88-92. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-88-92

On controversial issues of systemic toxicity of local anesthetics

R. E. LAKHIN

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The letter draws attention to the provisions on the use of fat emulsion when systemic toxicity of local anesthetics develops that was published in the article titled Disputed Issues of Systemic Toxicity of Local Anesthetics. (*Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, no. 1, 2020). It is noted that the use of fat emulsion when systemic toxicity of local anesthetics develops is a method of therapy accepted worldwide and included in the protocols of cardiopulmonary resuscitation.

Key words: systemic toxicity, local anesthetics, lipid emulsion, cardiopulmonary resuscitation

For citations: Lakhin R.E. On controversial issues of systemic toxicity of local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 88-92. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-88-92

Для корреспонденции:

Лакхин Роман Евгеньевич

E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

Correspondence:

Roman E. Lakhin

Email: doctor-lahin@yandex.ru

Побудительным мотивом к обращению в редакцию явилась статья В. В. Унжакова, Е. С. Нетесина и В. И. Горбачева «Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков», опубликованная в 1-м номере «Вестника анестезиологии и реаниматологии» за 2020 г. [3]. С моей точки зрения, в ней есть несколько позиций, которые требуют уточнения. Одна из них касается отношения к системной токсичности местных анестетиков. В статье обоснованно привлечено к ней внимание, поскольку с данной проблемой приходится сталкиваться врачам – анестезиологам-реаниматологам. Учитывая ее быстрое развитие и опасность для жизни, интенсивная терапия данного осложнения вошла в перечень протоколов наиболее опасных осложнений анестезии Хельсинской декларации безопасности пациентов в анестезиологии [5].

Термин системная токсичность местных анестетиков (Systemic toxicity of local anaesthetics – LAST) является международным. Кроме того, кодирование этого осложнения по Международной классификации болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) относится к разделу T41 – отравление анестезирующими средствами и терапевтическими газами; подразделу T41.3 – местноанестезирующими средствами. Также в МКБ-10 есть три отдельных раздела, связанные с беременностью, родами, родоразрешением

и послеродовым периодом: O29.3 – токсическая реакция на местную анестезию в период беременности; O74.4 – токсическая реакция на местную анестезию во время родов и родоразрешения; O89.3 – токсическая реакция на местную анестезию в послеродовом периоде [1]. Все эти позиции МКБ-10 описывают обсуждаемую проблему либо как отравление, либо как токсичность. Отсюда термин «системная токсичность местных анестетиков» является наиболее подходящим, позволяющим говорить со всем миром, используя одинаковые понятия.

Понятие «побочный эффект» не подходит для замены «системной токсичности», поскольку, как указали авторы статьи, под побочным действием лекарств понимают «...любое непреднамеренное действие лекарственного средства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах». Большинство же проявлений системной токсичности связано именно с превышением максимальной разовой дозировки. Получается, что для системной токсичности без превышения максимальной дозировки нужны будут одни рекомендации, а при превышении – другие.

Максимальная дозировка местного анестетика не является предметом дискуссии. Для каждого анестетика она указана в его инструкции, которая

является обязательной к выполнению. Если для левобупивакаина, бупивакаина, ропивакаина все производители указывают одну максимальную дозировку, то для лидокаина разные производители указывают различную максимальную дозу. Это подчеркивает необходимость ознакомления с инструкцией конкретной партии препарата, поскольку производитель закупленного медицинского организацией местного анестетика может измениться и требования к применению этого анестетика могут стать другими.

В инструкциях к лидокаину указано, что дозировки более 5 мг/кг являются токсичными, однако специальных клинических исследований на человеке, направленных на изучение клинических признаков токсического поражения, не проводилось. Да и организация таких исследований в силу этических принципов в настоящее время практически невозможна. Данные о связи концентрации в плазме крови или дозировки с клиническими признаками, полученными в результате экспериментов, не могут быть применены к людям.

Практика показывает, что развитие системной токсичности определяется рядом факторов. Иногда даже небольшая дозировка местного анестетика, но введенная непреднамеренно внутривенно, может привести в первые секунды к быстрому нарастанию пиковой концентрации в головном мозге и развитию генерализованных судорог. Однако разведение концентрации анестетика в объеме циркулирующей крови может без интенсивной терапии привести к купированию этих судорог. Другими словами, судорожная реакция возможна при введении даже обычной дозы анестетика, причем спустя несколько минут концентрация его в плазме крови будет вообще далека от критичных значений.

Можно также согласиться с авторами статьи, что наиболее проблемным моментом методических рекомендаций по купированию системной токсичности местных анестетиков является проведение специфической терапии с использованием 20%-ной жировой эмульсии [2]. Поскольку, как было отмечено выше, проведение клинических исследований на человеке по оценке эффективности жировой эмульсии при остановке кровообращения, вызванной системной токсичностью местных анестетиков, невозможно, то рекомендации по ее использованию, согласно международной практике, осуществляют по принципу «off-label» (т. е. по параметрам, не упо-

мянутым в официальной инструкции). Этот подход, как правило, подтверждают экспериментальными исследованиями, отдельными клиническими наблюдениями, ретроспективными исследованиями.

В экспериментах, отдельных клинических наблюдениях жировая эмульсия показала свою высокую эффективность при лечении системной токсичности местных анестетиков, поэтому все международные протоколы по интенсивной терапии системной токсичности местных анестетиков рекомендовали эту методику к обязательному исполнению [4–8]. К сожалению, авторы статьи, написав: «В последних рекомендациях Европейского совета по реанимации (2015) ни слова не упоминается о токсичности местных анестетиков и, естественно, о применении липидной эмульсии при развитии системной токсичности местных анестетиков», оказались неточны. Применение жировой эмульсии регламентировано не только специфическими протоколами, но и рекомендациями по сердечно-легочной реанимации, в том числе рекомендациями Европейского совета по реанимации (2015), на которые ссылаются сами авторы. Информация о необходимости включения жировой эмульсии в протокол реанимационных мероприятий указана в двух главах 4-го раздела рекомендаций Европейского совета по реанимации (2015) «Остановка сердца при особых обстоятельствах». Одна глава – «Остановка сердца в медицинских учреждениях», подглава «Периоперационная остановка сердца», пункт «Системная токсичность местных анестетиков». Другая глава – «Токсины», пункт «Местные анестетики». В обеих главах указана методика «липидной реанимации» болюсным внутривенным введением 20%-ной жировой эмульсии в объеме 1,5 мл/кг с последующим введением со скоростью 15 мл/кг в 1 ч до достижения максимального объема 12 мл/кг [9].

В заключение можно еще раз отметить важность привлечения внимания к проблеме системной токсичности местных анестетиков и согласиться, что методические рекомендации Министерства здравоохранения «Системная токсичность местных анестетиков» действительно еще не являются юридическим документом, обязательным к исполнению. Однако они позволяют расширить знания анестезиологов-реаниматологов об интенсивной терапии системной токсичности местных анестетиков и ориентируют на использование существующих международных подходов в клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения, 1994). Available at: <https://mkb10.su/T41.3.html>. <http://dx.doi.org/10.21466/g.MOSLAT2.2010>.

1. International classification of diseases, injuries and conditions affecting health, 10th revision (ICD-10) (World Health Organization, 1994). (In Russ.) Available: <https://mkb10.su/T41.3.html>. <http://dx.doi.org/10.21466/g.MOSLAT2.2010>.

2. Методические рекомендации МЗ РФ «Системная токсичность местных анестетиков». Available at: <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP107.PDF>.
3. Унжаков В. В., Нетесин Е. С., Горбачев В. И. Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 46–51. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51.
4. Cave G., Harrop-Griffiths W., Harvey M. et al. AAGBI safety guideline: management of severe local anaesthetic toxicity. Available at: <https://anaesthetists.org/Home/Resources-publications/Guidelines/Management-of-severe-local-anaesthetic-toxicity>. 12.08.2020 <http://dx.doi.org/10.21466/g.MOSLAT2.2010>.
5. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D. K., Smith A. F. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 592–597. doi:10.1097/EJA.0b013e32833b1adf.
6. Neal J. M., Barrington M. J., Fettiplace M. R. et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017 // Reg. Anesth. Pain Med. – 2018. – Vol. 43, № 2. – P.113–123. doi:10.1097/AAP.0000000000000720
7. Neal J. M., Woodward C. M., Harrison T. K. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version // Reg. Anesth. Pain Med. – 2018. – Vol. 43, № 2. – P. 150–153. doi:10.1097/AAP.0000000000000726.
8. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for the management of systemic toxicity caused by local anesthetics // J. Anesth. – 2019. – Vol. 33, № 1. – P. 1–8. doi:10.1007/s00540-018-2542-4.
9. Truhlar A., Deakin C. D., Soar J. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances // Resuscitation. – 2015. – Vol. 95. – P. 148–201. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.017.
2. *Metodicheskiye rekomendatsii MZ RF Sistemnaya toksichnost mestnykh anestetikov*. [Guidelines of the Russian Ministry of Health on Systemic Toxicity of Local Anesthetics]. Available: <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP107.PDF>.
3. Unzhakov V.V., Netesin E.S., Gorbachev V.I.. Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 46–51. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51.
4. Cave G., Harrop-Griffiths W., Harvey M. et al. AAGBI safety guideline: management of severe local anaesthetic toxicity. Available: <https://anaesthetists.org/Home/Resources-publications/Guidelines/Management-of-severe-local-anaesthetic-toxicity>. 12.08.2020 <http://dx.doi.org/10.21466/g.MOSLAT2.2010>.
5. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D.K., Smith A.F. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2010, vol. 27, no. 7, pp. 592–597. doi:10.1097/EJA.0b013e32833b1adf.
6. Neal J.M., Barrington M.J., Fettiplace M.R. et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2018, vol. 43, no. 2, pp.113–123. doi:10.1097/AAP.0000000000000720
7. Neal J.M., Woodward C.M., Harrison T.K. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2018, vol. 43, no. 2, pp. 150–153. doi:10.1097/AAP.0000000000000726.
8. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for the management of systemic toxicity caused by local anesthetics. *J. Anesth.*, 2019, vol. 33, no. 1, pp. 1–8. doi:10.1007/s00540-018-2542-4.
9. Truhlar A., Deakin C.D., Soar J. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 2015, vol. 95, pp. 148–201. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Лажин Роман Евгеньевич

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры военной

анестезиологии и реаниматологии.
194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 4.

Тел./факс: 8 (812) 329–71–21.

E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6819-969>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Roman E. Lakhin

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Military Anesthesiology
and Intensive Care Department.
4, Klinicheskaya St., St. Petersburg, 194044.

Phone/Fax: +7 (812) 329–71–21.

Email: doctor-lahin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6819-969>



Единые требования к рукописям, представляемым в журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

The uniform requirements for manuscripts submitted to Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

В журнале публикуются статьи, посвященные проблемам анестезиологии и реаниматологии. Работы, которые уже были опубликованы в других журналах (сборниках трудов), принимаются к рассмотрению только при наличии письменного согласия главного редактора соответствующего издания. При направлении статьи в редакцию следует руководствоваться следующими правилами.

Статья предоставляется в электронном виде вложением в электронное письмо на адрес редакции журнала (vestnikanestrian@gmail.com) или через сайт журнала (<https://www.vair-journal.com/jour>). К статье прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья, визируется руководителем учреждения.

1. *Общие требования к оформлению.* Статья набирается в текстовом редакторе Microsoft Word и сохраняется с расширением .doc. Статья должна быть напечатана и/или отформатирована в виде файла с расширением DOC (Microsoft Word) через двойной интервал на бумаге формата А4 (210 × 297 мм), ориентация книжная. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 25 мм, правое – 20 мм. Абзацный отступ – 1,25 мм. Шрифт: Times New Roman, черного цвета, выравнивание по ширине. Размер – 14 пунктов, межстрочный интервал – полуторный. Нумерация страниц – справа внизу страницы. Объем оригинальной и обзорной статьи не должен превышать 20 страниц; лекций – 15 страниц; заметок из практики – 5 страниц; рецензий, обсуждений и комментариев – 3 страниц.

На первой странице указывается через 1 интервал название статьи жирным шрифтом заглавными буквами. Точка в конце названия статьи не ставится. До основного текста статьи указывают основные сведения об авторе (авторах) – фамилию, инициалы, место работы. Если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью сносок соотнести каждого автора с его организацией. Рекомендуемое число авторов – не более пяти. При большей численности авторского коллектива следует указать вклад каждого в исследование.

Отдельно указывают автора, ответственного за корреспонденцию, и его электронную почту. Индекс УДК помещают на отдельной строке слева.

2. Аннотация должна обеспечивать понимание основных положений статьи и иметь структуру (цель, материал и методы, результаты, выводы). Аннотация к обзорным статьям и лекциям предусматривает формулировку цели обзора (лекции) и заключения, отражающего ключевые результаты

(положения) работы, а аннотация писем в редакцию – повод обращения и его смысл. Объем аннотации не должен превышать 250 слов.

3. Под аннотацией приводятся ключевые слова (от 3 до 8 слов или словосочетаний, несущих в тексте основную смысловую нагрузку).

Все перечисленные элементы статьи печатаются через 1 интервал. Затем все повторяют на английском языке.

4. *План построения оригинальных статей* следующий: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы» (по пунктам) либо «Заключение» и «Литература». В разделе «Материалы и методы» следует четко описать организацию данного исследования (дизайн). При необходимости указывается использованная аппаратура, а также международные наименования, дозы и способы введения примененных лекарственных средств. Описание процедуры статистического анализа включает полный перечень всех использованных статистических методов.

5. После раздела «Выводы» могут быть приведены слова благодарности организациям или учреждениям, научным руководителям и другим лицам, оказавшим помощь в подготовке статьи. Также могут быть приведены сведения о проектах, научно-исследовательских работах, в рамках или по результатам которых опубликована статья, сведения о грантах, финансировании подготовки и публикации статьи. Эти сведения приводят с предшествующим словом «Благодарности».

6. Обязательно указание об отсутствии или наличии конфликта интересов и детализация такого конфликта в случае его наличия.

7. *Список литературы* должен быть напечатан через одинарный интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки по алфавиту под порядковым номером. Сначала перечисляются отечественные, затем зарубежные авторы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. В списке должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилия(-и) автора(-ов) с инициалами, полное название книги, место издания, издательство, год издания, страницы (от и до или количество). В книгах иностранных авторов, изданных на русском языке, после заглавия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод. Выходные данные по статьям из журналов и сборников указывают в следующем порядке: фамилия(-и) автора(-ов) с инициалами, название ста-

тьи, через две косые черты название журнала (год, том, номер, страницы от и до) или сборника (место издания, год, страницы от и до). Также указывается идентификатор DOI. Допустимо приводить идентификатор DOI в форме электронного адреса в сети Интернет. По авторефератам – фамилия, инициалы, полное название автореферата, после которого ставятся двоеточие и с заглавной буквы указывают, на соискание какой степени защищена диссертация и в какой области науки, место издания, год, страницы. При подготовке материалов рекомендуется использовать последние данные (за 5–6 лет), в обзорах ограничивать библиографический список 50 источниками и минимально цитировать собственные работы.

8. *Таблицы* – в конце статьи, нумеруются соответственно первому упоминанию ее в тексте и снабжаются заголовком. Таблицы должны быть предоставлены в текстовом редакторе Microsoft Word (формат.doc). В тексте следует указать место таблицы и ее порядковый номер. Не следует повторять в тексте все данные из таблиц и иллюстраций. Подписи к таблицам повторяют на английском языке.

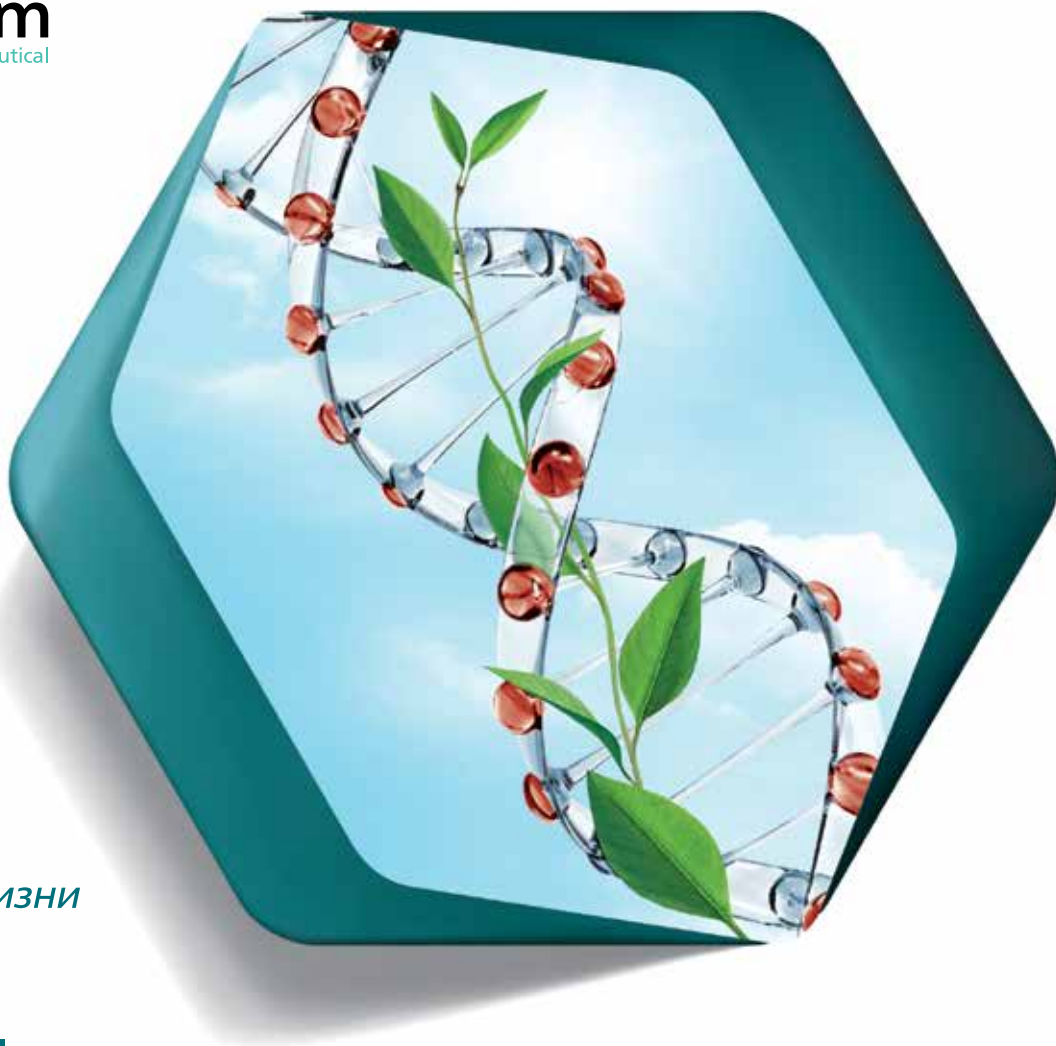
9. *Иллюстрации* (рисунки, фотографии, схемы, диаграммы) нумеруются, снабжаются подписями и представляются в виде отдельных файлов (в формате tif, jpeg, gif и т. п.), а в тексте рукописи указывается место, где они должны быть размещены. Каждый рисунок (их не должно быть более 5–6) должен иметь название и объяснение всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений, размещенных под ним. В тексте статьи должна быть ссылка на конкретный рисунок, например (рис. 1), а место, где в тексте должен помещаться рисунок, следует отметить квадратом на полях. Фотографии (черно-белые) должны быть контрастными, размером 9 × 12 см. Фотографии с рентгенограмм даются в позитивном изображении. Если иллюстрации ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию. Подписи к иллюстративному материалу повторяют на английском языке.

10. Все *числовые показатели* должны приводиться с размерностью. Размерность всех физических величин следует указывать в системе единиц СИ. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Исключается использование аббревиатуры в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому упоминанию этого сокращения в тексте. Основной материал статьи и цитат, приводимых в статье, должен быть тщательно выверен автором.

11. В конце статьи приводятся сведения о каждом из авторов:

- имя, отчество, фамилия автора (полностью);
- наименование учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБНУ, ГБУЗ и пр.);
- адрес учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (город и страна);
- должность, ученое звание, ученая степень;
- электронный адрес автора (e-mail); после электронного адреса точку не ставят;
- открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии). ORCID приводят в форме электронного адреса в сети Интернет. В конце ORCID точку не ставят;
- сведения об авторе (авторах) повторяют на английском языке после заглавия статьи на английском языке. Имя(-ена) автора(-ов) приводят в транслитерированной форме на латинице, отчество сокращают до одной буквы (в отдельных случаях, обусловленных особенностями транслитерации, – до двух букв).

12. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи. Материалы, не соответствующие предъявленным требованиям, к рассмотрению не принимаются.



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

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