

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



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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

1 **ТОМ 18**
2021

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

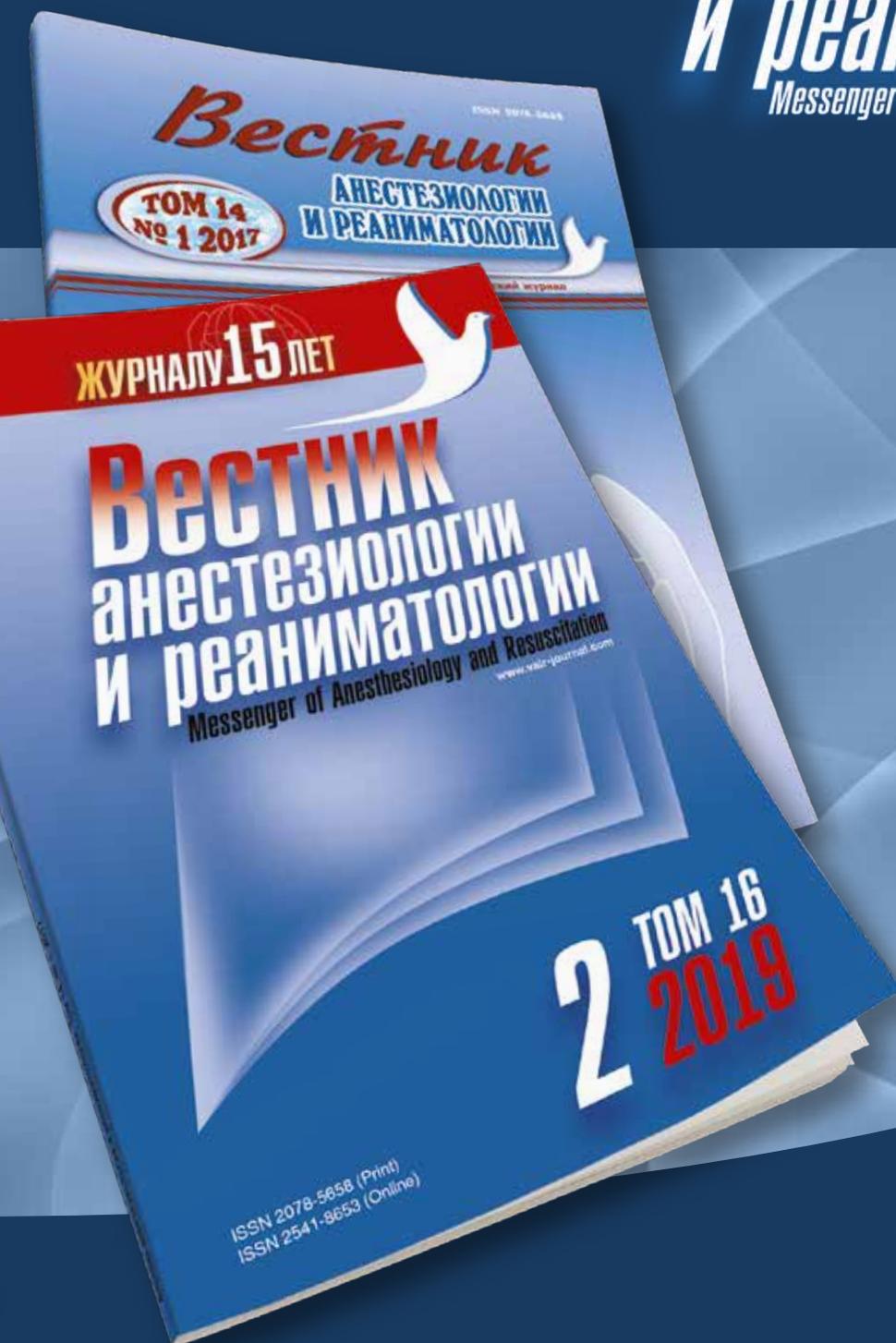
Научно-практический
журнал

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. Через ГК «Урал-Пресс»
индекс – 20804

2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.pressa-rf.ru>
индекс – 20804

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

www.vair-journal.com

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



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 университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Киров Михаил Юрьевич

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

Козлов Игорь Александрович

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

Козлов Сергей Павлович

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

Лаврентьева Афина

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

Ландони Джованни

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

Лекманов Андрей Устинович

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

Лихванцев Валерий Владимирович

д.м.н., профессор, заместитель руководителя НИИ Общей реаниматологии по научной работе, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного университета, 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



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. Yeremenko

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 Universita Vita-Salute San Raffaele, Haed of Research of the
Department of Anesthesiology and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Athina Lavrentieva

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

Andrey U. Lekmanov

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

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Head for Research of General Resuscitation
Research Institute, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department of First
Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir V. Lomivorotov

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

Mikhail I. Neymark

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

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

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

Thomas Rimmele

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

Denis N. Protsenko

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

Aleksey V. Pyregov

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

Vladimir A. Rudnov

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

Valery V. Subbotin

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

Kirill N. Khrapov

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

Konstantin G. Shapovalov

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

Visolat Kh. Sharipova

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

Aleksey V. Schegolev

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

Andrey G. Yavorovskiy

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

**«Вестник анестезиологии
и реаниматологии»**

научно-практический рецензируемый журнал

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

Том 18, № 1, 2021

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: vestnikanestrear@gmail.com

Типография «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

Подписка через ГК «Урал-Пресс»: индекс 20804.

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

Подписано в печать: 26 февраля 2021 г.

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

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

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

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

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

**«Messenger of Anesthesiology
and Resuscitation»**

scientific and practical peer-reviewed journal

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

Volume 18, no. 1, 2021

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: vestnikanestrear@gmail.com

Printed by Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugrreshkaya St., Moscow, 115088

Distribution through Ural-Press subscription: index 20804.

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

Signed to print: February 26, 2021

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

COVID-19: СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

- Попова К. Н., Жуков А. А., Зыкина И. Л., Троцанский Д. В., Тюрин И. Н., Проценко Д. Н.*
Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты. 7
- Полушин Ю. С., Гаврилова Е. Г., Шлык И. В., Лапин С. В., Ткаченко О. Ю.*
Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19 17
- Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Вартанова И. В., Фионик А. М., Данилова Д. М.*
Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа 27
- Лаврентьева А., Тсотсолис С.*
Тромбоэмболические осложнения при заболевании COVID-19, коротко об изменениях в рекомендациях 37
- Цыганков К. А., Грачев И. Н., Шаталов В. И., Щеголев А. В., Аверьянов Д. А., Лакотко Р. С., Карнаушкина М. А.*
Влияние неинвазивных методик респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией 47

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

- Кочкин А. А., Каданцева К. К., Лихванцев В. В.*
Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока 57
- Наумов А. Б., Хубулава Г. Г., Александрович Ю. С., Марченко С. П., Пшениснов К. В., Пилюгов Н. Г.*
Влияние гипокапнии на системную перфузию у пациентов с гемодинамикой единственного желудочка после хирургической коррекции 65

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Лутфарахманов И. И., Галеев И. Р., Лифанова А. Д., Миронов П. И.*
Факторы риска повышения внутриглазного давления и повреждения глаз во время робот-ассистированной простатэктомии. 75
- Кровко Ю. Н., Шмигельский А. В., Ахмедов А. Д., Шульгина А. А., Лукшин В. А., Усачёв Д. Ю.*
Эноксапарин-индуцированная гепатотоксичность: клинические наблюдения и обзор литературы 84

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Вартанова И. В., Коростелев Ю. М., Широков Д. М.*
Особенности анестезии при экстракорпоральном оплодотворении. 93

TABLE OF CONTENTS

COVID-19: TREATMENT STRATEGY

Popova K. N., Zhukov A. A., Zykina I. L., Troschanskiy D. V., Tyurin I. N., Protsenko D. N.

NEWS2 score in the practice of infectious diseases hospital in COVID-19 patients. Implementation and results 7

Polushin Yu. S., Gavrilova E. G., Shlyk I. V., Lapin S. V., Tkachenko O. Yu.

Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. 17

Ladozhskaya-Gapeenko E. E., Khrapov K. N., Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Vartanova I. V., Fionik A. M., Danilova D. M.

Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy. 27

Lavrentieva A., Tsotsolis S.

Thromboembolic complications in COVID-19 disease, a brief update 37

Tsygankov K. A., Grachev I. N., Shatalov V. I., Schegolev A. V., Averyanov D. A., Lakotko R. S., Karnaushkina M. A.

The impact of non-invasive respiratory support techniques on the lethal outcome frequency in adult with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection 47

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE

Kochkin A. A., Kadantseva K. K., Likhvantsev V. V.

Two-component vasopressor therapy for septic shock. 57

Naumov A. B., Khubulava G. G., Aleksandrovich Yu. S., Marchenko S. P., Pshenishov K. V., Pilyugov N. G.

The effect of hypocapnia on systemic perfusion in patients with single ventricle after surgery. 65

LITERATURE REVIEWS

Lutfarakhmanov I. I., Galeev I. R., Lifanova A. D., Mironov P. I.

Risk factors for increased intraocular pressure and eye damage during robotic-assisted prostatectomy. 75

Krovko Yu. N., Shmigelskiy A. V., Akhmedov A. D., Shulgina A. A., Lukshin V. A., Usachev D. Yu.

Enoxaparin-induced hepatotoxicity: clinical cases and literature review. 84

TO ASSIST PRACTICING DOCTORS

Vartanova I. V., Korostelev Yu. M., Shirokov D. M.

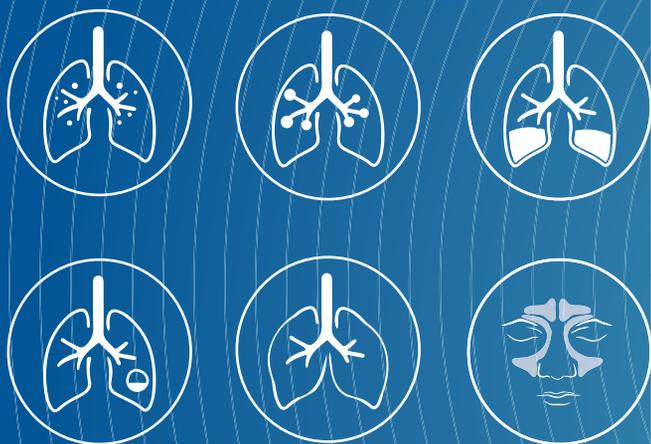
Anesthesia parameters in in vitro fertilization. 93

ФЛУИМУЦИЛ®

Ацетилцистеин

Раствор для инъекций и ингаляций

**Оригинальный муколитик-антиоксидант
для инъекций и ингаляций**



- **Прямое муколитическое действие***
- **Фибринолитическое действие***
- **Активен при гнойной мокроте***
- **Оказывает антиоксидантное, цитопротекторное и противовоспалительное действие***
- **Способствует детоксикации вредных веществ***

* Инструкция по применению препарата Флуимуцил®

ООО «Замбон Фарма». Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7 Тел: (495) 933-38-30/32

П №012974/01

Информация для специалистов системы здравоохранения

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16>

Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты

К. Н. ПОПОВА¹, А. А. ЖУКОВ¹, И. Л. ЗЫКИНА², Д. В. ТРОЩАНСКИЙ¹, И. Н. ТЮРИН^{1,3}, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{1,3}¹Городская клиническая больница № 40 ДЗМ, Москва, РФ²ООО «Медицинский центр Невро-Мед», Москва, РФ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 для своевременного выявления риска клинического ухудшения состояния пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи необходим надежный и обеспечивающий преемственность клинической информации инструмент мониторинга витальных параметров.

Цель: оценка результатов внедрения шкалы NEWS2 на госпитальном этапе оказания медицинской помощи.

Методика. В анализ включено 183 732 оценки по шкале NEWS2 у 10 290 госпитализированных больных. К оцениваемым ретроспективно данным отнесены все результаты оценки по шкале NEWS2, внесенные в базу данных в КИС ЕМИАС посредством мобильного приложения NEWS2. Проведен анализ описательных статистик шкалы, оценена прогностическая значимость оценки по шкале NEWS2 в определении исходов заболевания, а также правильность использования методики.

Результаты. Выявлены методические нарушения в работе со шкалой NEWS2, что позволило разработать меры по их коррекции. Полученные данные подтвердили необходимость интегральной оценки по шкале NEWS2 с анализом трендов для принятия клинических и организационных решений. Выявленные особенности использования шкалы в условиях пандемии COVID-19 позволили скорректировать внутрибольничные алгоритмы принятия клинических решений, маршрутизации, налажена преемственность между этапами оказания помощи.

Вывод. Применение в медицинской практике шкалы NEWS2 позволяет прогнозировать риски клинического ухудшения состояния пациентов, вести прикроватный мониторинг эффективности используемой терапии, оптимизировать внутрибольничную маршрутизацию. Тем не менее для обеспечения валидности шкалы необходимо планировать работу по обучению и мотивации персонала, а также вести текущий контроль за тщательным исполнением протокола.

Ключевые слова: NEWS2, система раннего реагирования, преемственность, оценка рисков, пандемия, COVID-19

Для цитирования: Попова К. Н., Жуков А. А., Зыкина И. Л., Трощанский Д. В., Тюрин И. Н., Проценко Д. Н. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 7-16. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16

NEWS2 score in the practice of infectious diseases hospital in COVID-19 patients. Implementation and results

K. N. POPOVA¹, A. A. ZHUKOV¹, I. L. ZYKINA², D. V. TROTSCHANSKIY¹, I. N. TYURIN^{1,3}, D. N. PROTSSENKO^{1,3}¹City Clinical Hospital no. 40 of Moscow Health Department, Moscow, Russia²ООО Medical Center Neuro-Med, Moscow, Russia³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Amidst the new COVID-19 pandemic, there is a need for a reliable medical tool to monitor patients' vital conditions with clinical information continuity. This tool is essential for timely detection of the risk of the patient's clinical state deterioration throughout all the stages of medical assistance.

The objective is to assess results of the NEWS2 score implementation at the in-patient stage of medical care.

Methods. 183,732 scores of the NEWS2 score in 10,290 hospitalized patients were analyzed. All the assessed results of the NEWS2 score were retrospectively analyzed. The NEWS2 score results were added to the United Medical Information and Analytical System of Moscow (EMIAS) database through the NEWS2 mobile application. The researchers analyzed the descriptive statistics of the score; the prognostic significance of NEWS2 in the prediction of the disease outcome was assessed as well as the accuracy of the used methods.

Results. As the result of the research, deviations from standard methods in the application of the NEWS2 score were outlined, which allowed the researchers to develop the corrective measures. The received data confirmed that interval assessment by the NEWS2 score and the trend analysis were important when making clinical and organizational decisions. Specific parameters of the score use during the COVID-19 pandemic were outlined, which helped to adjust the in-hospital procedures for clinical decision-making process, routing, and the continuity of all stages of medical assistance was established.

Conclusion. The use of the NEWS2 score in medical practice makes it possible to predict the risks of clinical deterioration in the patient's condition, conduct bedside monitoring of therapy effectiveness, and optimize in-hospital routing. However, to ensure the validity of the score, it is necessary to plan activities for the personnel training and motivation, as well as to monitor careful adherence to the protocol.

Key words: NEWS2, system of early risk detection, continuity, risk assessment, pandemic, COVID-19

For citations: Popova K.N., Zhukov A.A., Zykina I.L., Trotschanskiy D.V., Tyurin I.N., Protsenko D.N. NEWS2 score in the practice of infectious diseases hospital in COVID-19 patients. Implementation and results. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 7-16. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16

Для корреспонденции:
Попова Ксения Николаевна
E-mail: ksusheneca@mail.ru

Correspondence:
Ksenia N. Popova
Email: ksusheneca@mail.ru

В современной медицине врачу приходится анализировать большой объем информации, поэтому важно иметь инструменты для быстрого (у постели больного) принятия решений, основанных на оценке тяжести и рисков клинического ухудшения состояния пациента. Для предотвращения критических состояний незаменимы надежные предикторы потенциального ухудшения состояния пациента – шкалы, калькуляторы, системы раннего выявления кризиса. Как правило, в каждой области медицины применяются специфические шкалы, которые учитывают профиль помощи и интенсивность течения заболевания (SMART-COP, SIRS, qSOFA, SOFA и т. д.). Но основными препятствиями к более широкому распространению существующих систем раннего выявления и реагирования оказывались сложность сбора показателей и подсчета результата, узконаправленность клинической шкалы.

Работа Королевского колледжа врачей (The Royal College of Physicians, GB) [10] привела к созданию простой универсальной оценки состояния пациентов и раннего выявления рисков клинического ухудшения. Рабочей группой В. Williams в 2012 г. представлена шкала NEWS (National Early Warning System) [10], перед которой ставились следующие задачи: стандартизация осмотра и раннее выявление рисков клинического ухудшения, а также обеспечение преемственности при оказании медицинской помощи на всех этапах, когда медицинский персонал, вне зависимости от специальности и этапа оказания помощи, говорит на одном языке. На этом работа над шкалой не завершилась, продолжался процесс валидации, в результате чего в 2017 г. опубликована новая версия системы – NEWS2, которая упрощена до 6 простых физиологических параметров (частота дыхания, насыщение крови кислородом, систолическое артериальное давление, частота пульса, вновь возникшее нарушение сознания, температура), переоценен вклад дополнительной оксигенации в интегральной оценке, а также оптимизирована регистрация потребности в кислороде и рекомендованных значений SpO_2 у пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью.

С 2019 г. известны отечественные публикации по применению шкалы NEWS, в частности в Уральском государственном медицинском университете [1, 2]. Обращает внимание, что в опубликованных работах исследовалось применение шкалы NEWS, а не NEWS2. Несмотря на то что в публикациях система NEWS использовалась только для прогнозирования исходов и исходной маршрутизации и нет указания на реализацию полного потенциала системы раннего выявления клинического ухудшения, авторы сделали оптимистичные выводы о достаточной надежности шкалы NEWS как предиктора неблагоприятного исхода и возможности использования ее для исходной внутрибольничной маршрутизации.

С апреля 2020 г. началось активное внедрение шкалы NEWS, появляются указания на шкалу во

Временных клинических рекомендациях по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией Министерства здравоохранения, в Клинических рекомендациях ФАР «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» [3–5, 9]. Помимо упоминания шкал в методических рекомендациях, 6 апреля 2020 г. вступил в силу приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 355 «Об алгоритме действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию предположительно коронавирусной этиологии» и шкала NEWS стала обязательной к использованию врачами приемных отделений [6]. Практически одновременно с приказом, регулирующим оказание стационарной помощи, вступил в силу приказ, регламентирующий работу бригад Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова, пятым пунктом которого в практику введен «Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS) для бригад СМП» (Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 11 апреля 2020 г. № 387 «О мероприятиях по организации в городе Москве работы ГБУ города Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы» с пациентами с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) либо подозрением на нее») [7]. Стоит отметить, что, согласно этому приказу, шкала NEWS используется как основа для временных алгоритмов оказания скорой медицинской помощи взрослым пациентам с внебольничной пневмонией, что в ряде случаев приводило к более агрессивной или, наоборот, недостаточной терапии, поскольку, согласно авторам (В. Williams, The Royal College of Physicians), шкала создавалась для мониторинга состояния пациента [10]. Использование шкалы NEWS для решения задач, не предусмотренных группой разработчиков, может снизить надежность и эффективность системы. Это требует проведения дополнительной исследовательской работы с последующей валидацией. С учетом динамичности интегрального показателя у одного и того же пациента нерационально использование статичного показателя по шкале NEWS.

30 апреля 2020 г. Приказом Департамента здравоохранения города Москвы № 477 «Об организации взаимодействия медицинских стационаров, перепрофилированных для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией, находящихся в среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом состояниях» утверждена к обязательному использованию в стационарах шкала NEWS2 [8]. С этого периода началось повсеместное внедрение шкалы в инфекционных стационарах Москвы. Помимо неоспоримой важности широкого использования инструмента для прикроватной оценки состояния пациента, позволяющего своевременно выявить риск клинического ухудшения, директивное внедрение шкалы NEWS2 в ежедневную практику со-

проводилось нарушением методологии и преемственности, привело к дополнительной нагрузке на персонал без требуемой мотивации и, как следствие, к низкому доверию медиков к данному инструменту. Серьезным подводным камнем в использовании шкал NEWS и NEWS2 явились некорректные переводы. Например, один из вариантов предполагал при получении оценки по шкале NEWS2 7 баллов и выше немедленно маршрутизировать пациента в отделение интенсивной терапии. Такая интерпретация результатов, несомненно, приводила к необоснованно высокой нагрузке на реанимационную службу, представляла угрозу безопасности пациента, поскольку подразумевала транспортировку без оказания неотложной помощи и без сопровождения обученным персоналом. Еще одна немаловажная проблема связана с тем, что на разных этапах оказания медицинской помощи использовались разные версии системы раннего реагирования (NEWS на догоспитальном этапе и NEWS2 в стационарах) (табл. 1). Несогласованность протоколов нарушала единообразие оценки и интерпретации балльного показателя, усложняла преемственность медицинской помощи, что нарушало единообразие оценки и интерпретации балльного показателя, а следовательно, и преемственность оказания помощи. Вышеприведенные проблемы затрудняли реализацию одной из ключевых целей шкалы – создание единой системы координат в оценке состояния пациентов медицинскими работниками различных специальностей.

Цель исследования: оценка результатов внедрения шкалы NEWS2 в ежедневную практику стационара, анализ технических сложностей и методических ошибок, встречавшихся на этапе внедрения.

Материалы и методы

Цель достигалась посредством выполнения ряда задач, включавших изучение оригинальной методологии использования инструмента, оценку правильности использования шкалы, анализ корреляции балльных оценок NEWS2, полученных на разных этапах госпитализации, а также определение дальнейших путей оптимизации рутинного использования шкалы NEWS2 в клинике.

С 16 октября 2020 г. по 11 января 2021 г. в клинике выполнено 183 732 оценки по шкале NEWS2 у 10 290 госпитализированных больных. К анализируемым ретроспективно данным отнесены все результаты оценки состояния пациентов, находящихся на стационарном лечении в инфекционном госпитале для лечения COVID-19, по шкале NEWS2, внесенные в базу данных в КИС ЕМИАС при использовании мобильного приложения NEWS2, с расчетом описательных статистик. В анализ не вошли пациенты, поступавшие в отделения реанимации и интенсивной терапии с протезированием жизненно важных функций.

Результаты и обсуждение

За время внедрения шкалы NEWS2 в рутинную практику нашей клиники мы также столкнулись с типичными проблемами. Использование шкалы началось с ведения бумажных протоколов – переведенных карт первоисточника (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>) [10]. К сожалению, этот этап малодоступен для статистического анализа и, кроме того, сопряжен с методологическими наруше-

Таблица 1. Разница между баллами NEWS СМП и NEWS2 при поступлении

Table 1. Difference between scores NEWS SMP and NEWS2 by the admission

NEWS СМП	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	Итого
0		4	4	5		4							17
1	1	2	5	7	4	2	4						25
2	1	4	3	12	10	6	4	2					42
3	2	4	3	6	8	18	21	6	3				71
4	1	3	6	9	14	14	20	13	2	2			84
5	1	3	4	4	9	14	18	15	8	2	2		80
6	1	4	1	7	8	13	18	29	10	9	1		101
7		2	5	4	2	14	24	18	9	8	4	1	91
8		3	1	4	7	6	11	12	13	5	8	3	73
9	2			1	1	2	4	6	6	3	3	1	29
10			1	1		1	1	4	4	2		2	16
11					1		3	2	3			1	10
Итого	9	29	33	60	64	94	128	107	58	31	18	8	639

Примечание: представлено распределение дельты между оценкой NEWS, выполненной на догоспитальном этапе, и первой NEWS2. Из 639 проанализированных случаев только у 94 (14,7%) пациентов балл NEWS соответствовал первой оценке NEWS2 в стационаре, у 30,6% – оценка в стационаре была выше, а в 54,7% – ниже оценки, выполненной на догоспитальном этапе

ниями. Основную сложность представляли низкая мотивация медицинских сестер к аккуратному и тщательному ведению протокола, малая заинтересованность и доверие врачей к инструменту. Карты заполнялись несвоевременно, страдала передача полученных результатов от медицинской сестры врачу. По сути, для работы инструмента и обеспечения валидности результатов, помимо обучения персонала, требовались постоянный контроль и частые обходы. Решение этих проблем, несомненно, требовало изменения процесса регистрации и внесения данных, подсчета результата, а также передачи данных врачу.

В мае 2020 г. в помощь временным госпиталям для лечения больных COVID-19 была создана планшетная версия шкалы NEWS2, интегрированная с КИС ЕМИАС. Однако использование приложения без предшествующего обучения и дальнейшего контроля успеха не имело – полученные данные были разрозненными и не подлежали анализу. С октября 2020 г. начато широкое внедрение планшетной версии NEWS2 в нашей клинике. Так как медицинский персонал имел предшествующий опыт работы с бумажной версией шкалы NEWS2, серьезного дополнительного обучения сотрудников не потребовалось. Возможность вводить параметры шкалы NEWS2 на планшете дала сразу несколько существенных плюсов: уменьшение документальной нагрузки на медицинскую сестру, мгновенное получение результата без необходимости подсчета и моментальная передача данных на рабочее место врача, а также исключение формального ведения протокола, поскольку показатели вносятся только текущим временем. Помимо этого, ИТ-решение позволило не только хранить данные по конкретному пациенту и анализировать динамику и тренды балльной оценки, но и получать и сравнивать более общую информацию, например, в разрезе отделения, групп поступающих пациентов (рис. 1) и т. д.

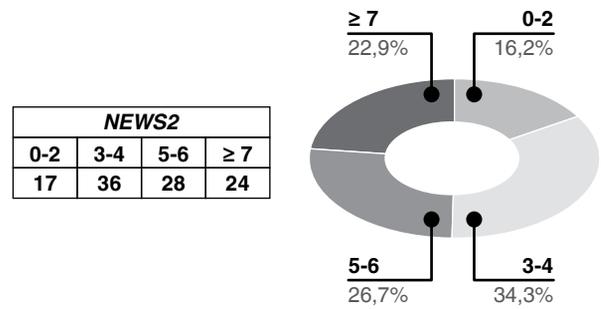


Рис. 1. Страт поступивших пациентов в таблице ежедневной утренней конференции госпиталя

Fig. 1. The stratum of admitted patients in the table of the hospital's daily morning conference

Несмотря на очевидные плюсы планшетной реализации NEWS2 и упрощение работы со шкалой, мы снова столкнулись со сложностями, поскольку обнаружили недоработки на предыдущем этапе реализации: нарушение методики регистрации, несоблюдение временных интервалов, частая как недооценка, так и, наоборот, переоценка тяжести состояния пациента, по-прежнему неполное понимание задач и целей использования инструмента не только среди сестер, но и среди врачей (табл. 2). Отчасти это обусловлено открытием временного госпиталя и появлением в команде большого числа нового персонала. Выявленные проблемы продемонстрировали, что, помимо текущего контроля за своевременностью и корректностью ведения протокола, необходимы постоянное обучение и мотивация персонала. Помимо объяснения сути шкалы NEWS2, целей и задач ее тотального сквозного использования, объяснения алгоритмов реагирования на полученные результаты, приходилось также разъяснять медицинским сестрам содержание методик измерения отдельных физиологических

Таблица 2. Усредненные временные интервалы между измерениями NEWS2

Table 2. Average time intervals between assessment by NEWS2

NEWS2 (баллы)	Порядковый номер измерения NEWS2																			
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
0	8,0	8,8	8,6	9,0	8,9	8,5	8,6	8,7	8,4	8,5	8,4	8,2	8,2	8,2	8,4	8,1	8,1	8,3	8,0	
1	8,0	7,9	9,1	9,1	8,9	8,8	8,8	8,8	8,4	8,6	8,6	9,1	9,3	8,1	8,4	8,4	8,9	7,8	8,3	
2	8,8	10,0	9,0	8,4	8,7	8,8	8,9	8,8	8,7	9,0	8,8	8,6	8,6	8,1	8,5	8,3	8,7	8,3	8,1	
3	9,0	11,4	10,2	8,6	9,0	8,7	8,8	9,0	8,9	9,9	9,5	9,5	8,5	8,3	9,7	8,0	8,9	8,4	8,3	
4	6,8	8,9	9,7	9,3	8,7	8,8	9,0	8,4	9,5	8,6	8,7	8,3	9,4	8,4	8,9	8,1	9,4	9,2	7,8	
5	6,3	8,9	9,0	8,8	10,1	8,7	9,4	8,6	8,8	9,7	9,4	10,6	11,3	8,7	9,1	8,6	9,0	10,1	9,3	
6	5,2	8,0	9,2	9,3	12,9	10,8	9,6	10,9	9,3	14,9	12,5	8,4	8,4	8,1	13,9	14,6	7,8	7,8	8,8	
7	4,5	6,8	13,2	8,6	7,6	9,0	13,8	16,2	12,3	7,5	7,7	9,9	12,8	13,4	16,9	8,7	8,7	12,0	8,8	
8	3,5	4,3	4,6	7,5	25,2	7,1	8,8	8,4	7,8	8,9	43,8	7,8	8,9	7,1	9,3	20,7	10,3	6,3	6,2	

Примечание: представлены средние интервалы (ч) между последовательными оценками NEWS2, превышающие рекомендованные и свидетельствующие о неточном выполнении методики. В таблице не представлены данные для оценки 8 баллов и более, поскольку пациенты этой группы, как правило, маршрутизируются в отделение интенсивной терапии; следовательно, временные интервалы значительно увеличиваются (следующее измерение происходит при переводе из отделения реанимации)

параметров. Наибольшего эффекта мы добились, включив в программу обучения решение клинических задач, что поставило медицинских сестер на иную позицию – не исполнителя, а самостоятельного участника лечебного процесса с возможностью принимать решения в рамках своих компетенций, что и заложено в философию NEWS2 ее авторами [10].

По результатам внедрения клиника имеет уже достаточную базу данных для разностороннего анализа и, в частности, прогнозирования загрузки реанимационных коек с учетом оценки по шкале NEWS2 поступающих пациентов (рис. 2), прогнозирования временных интервалов поступления пациентов в наиболее тяжелом состоянии (рис. 3), формирования алгоритмов поддержки принятия решений на основании трендов пациента (рис. 4).

В частности, наш опыт показал, что первая оценка в 7 баллов – несомненно, триггер для оказания неотложной помощи и тщательного мониторинга состояния пациента с обязательным ежечасным контролем шкалы, но не всегда причина для пере-

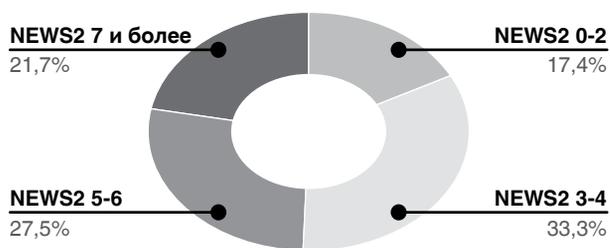


Рис. 2. Распределение поступающих пациентов по группам рисков клинических ухудшений (текущая структура поступления демонстрирует, что 21,7% поступающих пациентов требуют интенсивной терапии, еще 27,5% интенсивного наблюдения и интегральной переоценки NEWS2 с целью своевременного принятия решения о необходимости эскалации терапии)

Fig. 2. Distribution of incoming patients by risk groups of clinical deterioration (the current structure of admission shows that 21.7% of admitted patients require intensive care, another 27.5% – intensive observation and integral repeated assessment by NEWS2 for making timely decisions on the therapy escalation)

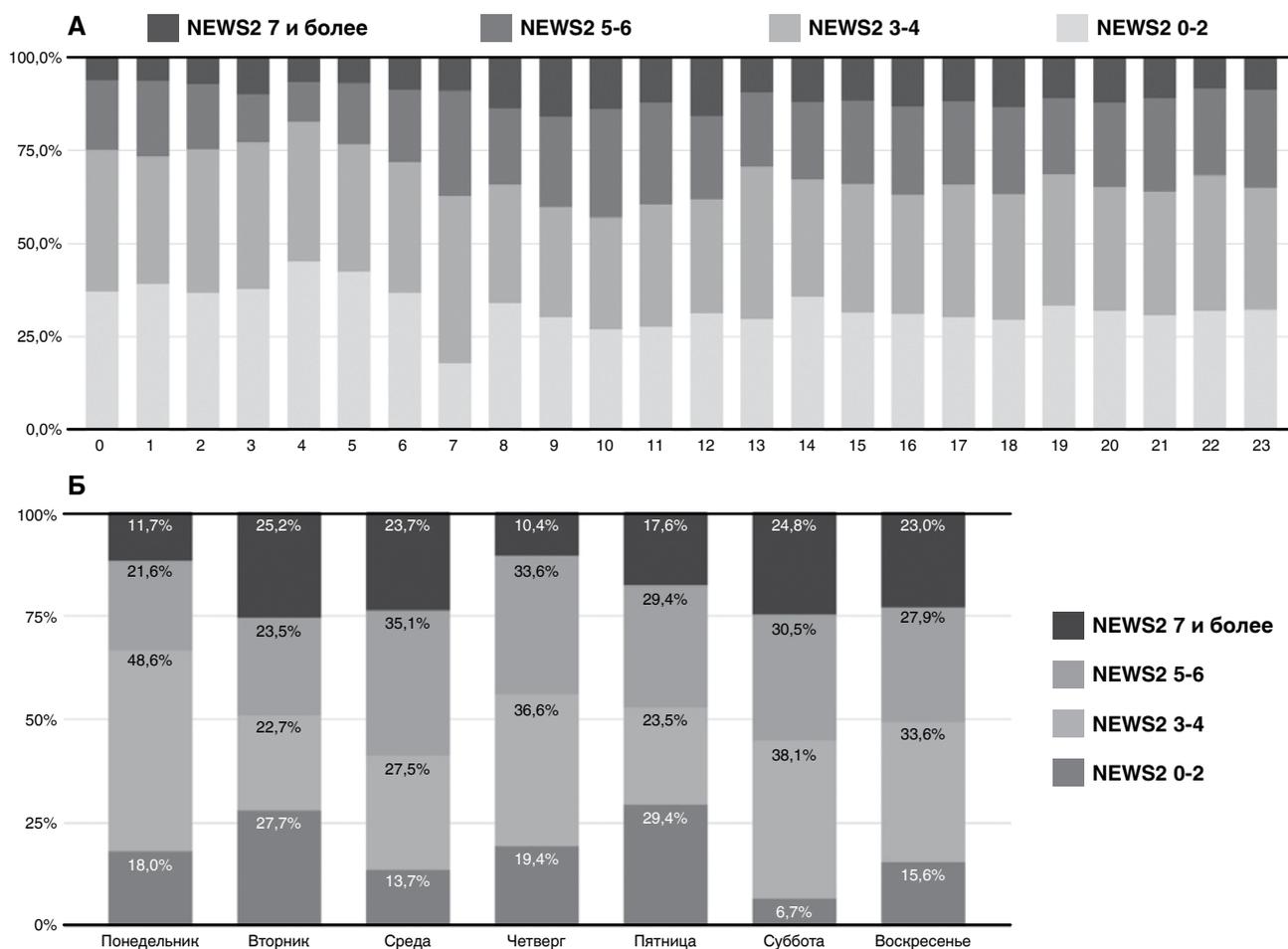


Рис. 3. Распределение структуры поступающих пациентов по группам рисков ухудшения по шкале NEWS2 в зависимости от времени суток (А) и дня недели (Б) (данные тренды демонстрируют большую долю поступающих с высокими рисками в ранние утренние часы, а также в среду и выходные дни)

Fig. 3. Distribution of the admitted patients by groups facing a high risk of deterioration by the NEWS2 score depending on the time of day (А) and day of the week (Б) (these trends show a large proportion of admissions with high risks in the early morning hours, as well as on Wednesdays and weekends)

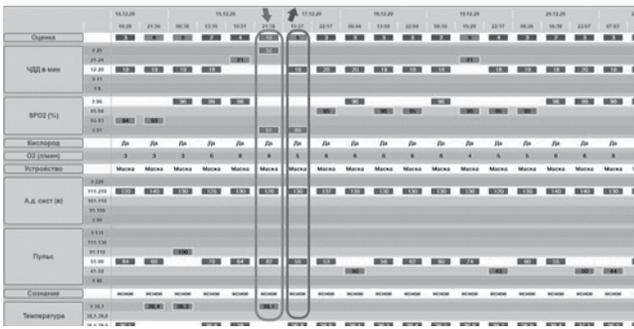


Рис. 4. Пример тренда пациента (показана точка, инициирующая принятие решения – перевод в отделение реанимации. Следующая оценка в 5 баллов выполнена по стабилизации состояния при переводе в профильное отделение, что послужило причиной для коррекции проводимой терапии – отрегулирован поток инсуффляции увлажненного кислорода, выполнено пронирование, после чего проведена повторная оценка NEWS2, согласно которой пациент перешел в другую группу риска клинического ухудшения)

Fig. 4. An example of the patient's trend (it demonstrates the point where the decision about the transfer to the intensive care unit was made. The next score of 5 points was documented when the state became stable and the patient was transferred to a specialized unit and it was the reason for therapy correction – the flow of humidified oxygen insufflation was adjusted, the patient was put in the prone position; after that NEWS2 was re-assessed, according to which the patient moved to a different risk group of clinical deterioration)

вода на реанимационную койку. В 79% случаев первичная оценка по шкале NEWS2 в 7 баллов и более

Таблица 3. Распределение разницы между оценками NEWS2 при поступлении и последующей в течение часа

Table 3. Distribution of the difference between the NEWS2 assessment at admission and follow-up within an hour

NEWS2 (баллы)	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Итого
0						258	220	270	221	152	70	38	10	10	8	1 257
1					112	198	187	221	178	79	41	12	5	3	4	1 040
2				86	123	623	497	353	231	168	95	41	18	6	4	2 245
3			52	74	261	518	367	209	136	86	31	24	6	2		1 766
4		18	37	110	186	319	317	161	83	32	10	2	4	1		1 280
5	6	18	46	104	138	212	208	124	62	18	4	1		1	2	944
6	8	17	30	53	79	151	99	38	12	2	4		1			494
7	9	18	22	37	44	55	38	9	1	2						235
8	12	16	18	32	42	25	7	2	1							155
9	6	6	8	11	9	7	2									49
10	4	4	7	5		4	4									28
11	2		2	2												6
12	3			1												4
Итого	50	97	222	515	994	2 371	1 946	1 387	925	539	255	118	44	23	18	9 504

Примечание: представлено распределение дельты между оценкой NEWS2 при поступлении пациента и повторной оценкой, выполненной в течение 1 ч после поступления. Проанализировано 9 504 случая, и только в 24,9% балл NEWS2 при поступлении соответствовал повторной оценке в течение 1 ч. В большинстве случаев (55,3%) отмечалась положительная динамика на фоне начала терапии, а в 19,8% случаев – повышение рисков ухудшения. На фоне стартовой терапии (дополнительная оксигенация, коррекция гипертермии) отмечаются уменьшение интегральной оценки и переход в другую группу рисков

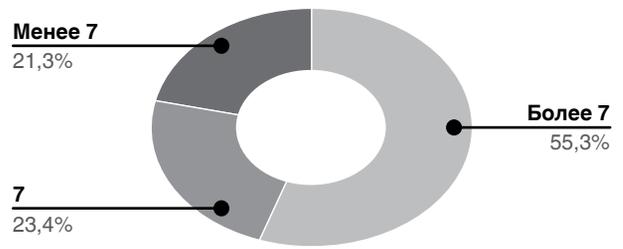


Рис. 5. Структура распределения по группам рисков пациентов, поступивших с первичной оценкой NEWS2 в 7 баллов

Fig. 5. Distribution by risk groups in the patients admitted with the primary NEWS2 score of 7 points

остается в том же интервале. Но у каждого пятого пациента на фоне стартовой терапии мы видим быстрый значительный эффект и уменьшение оценки до 5–6 баллов и даже менее в течение 1 ч (рис. 5). Такая тенденция сохраняется для всего пула поступающих пациентов, однако распределение дельты между первичной и повторной оценками NEWS2 зависит от исходной тяжести состояния. В частности, частота перехода пациента в группу более низкого риска в течение первого часа по сравнению с первичной оценкой тем выше, чем меньше входная оценка NEWS2, и наоборот (табл. 3).

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 в структуру интегральной оценки NEWS2 наибольший вклад вносят одышка и десатурация. При этом температура имеет значительно меньший удельный вес, что объясняется, как правило, догоспитальной

медикаментозной коррекцией. Вклад в результат по шкале NEWS2 систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и изменения уровня сознания менее значим (рис. 6).

С учетом нозологии были предприняты попытки выявить другие корреляции (например, между выраженностью цитокинового шторма, вызванного новой коронавирусной инфекцией, и группами риска). Маркером выраженности цитокинового шторма решено использовать концентрацию С-реактивного белка (СРБ, нг/мл), поскольку этот показатель определяется у 100% поступающих пациентов. Проанализировано наличие зависимости между оценкой NEWS2 и концентрацией СРБ при поступлении. На основании полученных данных можно предположить, что имеется прямая зависимость между средней концентрацией СРБ и оценкой NEWS2 до 7 баллов. При оценке выше 7 баллов закономерность выявить не удалось (табл. 4).

Следует отметить, что объем выборки недостаточен, чтобы заявлять об устойчивой корреляции между данными параметрами, требуется дальнейшее изучение связи шкалы NEWS2 с лабораторными и клиническими маркерами.

Анализ применения шкалы NEWS2 для прогнозирования исхода заболевания не показал связи с оценкой при поступлении, что подчеркивает целесообразность использования данного инструмента для клинического мониторинга состояния пациента, в качестве предиктора ухудшения его состояния и коррекции тактики лечения. Можно предположить, что динамическая оценка по шкале NEWS2 позволит своевременно выявлять ухудшение состояния пациентов, что в итоге приведет к снижению внутриспитальной летальности (табл. 5).

Принимая во внимание опыт ведения пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие коронавирусной пневмонии в условиях пандемии

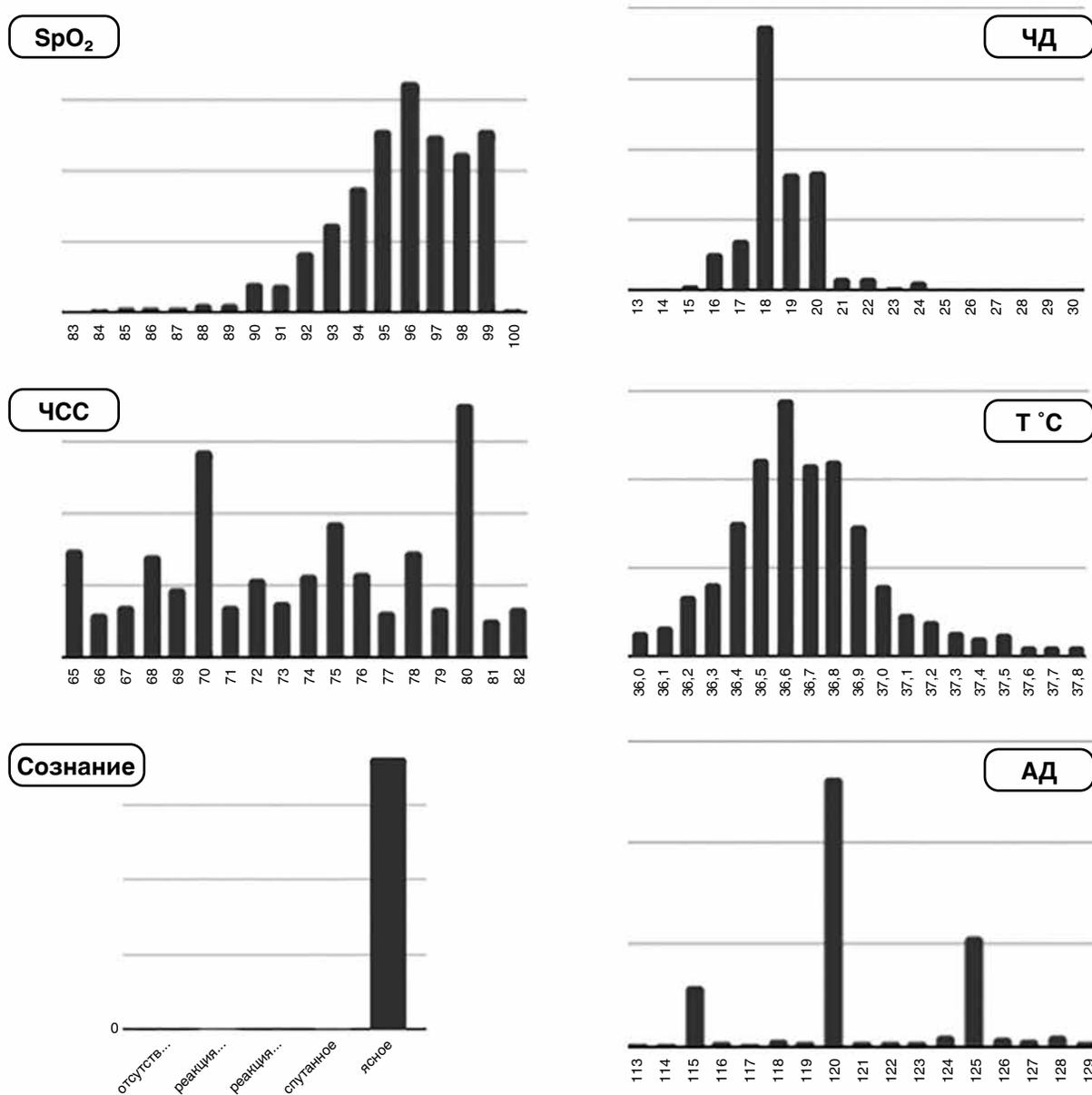


Рис. 6. Вклад отдельных показателей в шкалу NEWS2 при тяжелом течении COVID-19
 Fig. 6. Contribution of individual indicators to the NEWS2 score in severe COVID-19

Таблица 4. Медиана концентрации С-реактивного белка у пациентов различных групп рисков по шкале NEWS2 при поступлении

Table 4. Median C-reactive protein concentration in patients from different risk groups by the NEWS2 score at admission

NEWS2 (баллы)	СРБ, медиана (нг/мл)	Число наблюдений
0	30	18
1	41	18
2	58	74
3	41	101
4	85	110
5	93	93
6	92	84
7	114	60
8	109	37
9	159	23
10	105	20
11	127	6
12	76	5
13	83	4
14	38	2
16	352	1
17	179	2
Итого		658

COVID-19, целесообразно дифференцировать вклад проводимой респираторной поддержки в итоговую балльную оценку в зависимости от скорости подачи кислорода, поскольку прогнозы у пациентов с одинаковой сатурацией капиллярной крови, но с различным потоком увлажненного кислорода (3 или 15 л/мин) будут существенно различаться (рис. 7). Пока же рабочей группой RCP заявлено, что любое повышение потребности в дополнительной оксигенации должно быть расценено как

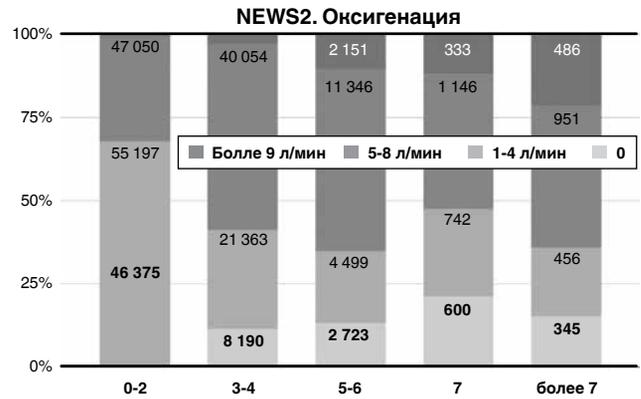


Рис. 7. Распределение скорости потока кислорода по группам интегральной оценки NEWS2

Fig. 7. Oxygen flow rate distribution by the NEWS2 integral assessment groups

показание для переоценки тактики ведения пациента (вызов ответственного за принятие решения «competent decision maker» – <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>) [11].

Заключение

Внедрение шкалы NEWS2 в практику работы нашей клиники принесло значимые положительные результаты: 1) организовано и контролируется интервальное сестринское наблюдение, 2) выявлены допущенные методические нарушения, организовано обучение персонала, налажены контроль и работа по устранению выявляемых дефектов, 3) производится прикроватная интегральная оценка состояния пациента и эффективности проводимой терапии, 4) обеспечено максимально раннее выявление клинического ухудшения, 5) налажена преемственность между структурными подразделениями, сотрудни-

Таблица 5. Баллы NEWS2 при поступлении и исходы госпитализации

Table 5. The NEWS2 score at admission and hospitalization outcomes

NEWS2 (баллы)	Выписан	Лечение прервано по инициативе пациента	Переведен в другую МО	Переведен на другой профиль коек	Самовольно прерванное лечение	Умер в стационаре	Итого
0	570	3	1			16	590
1	672		1			37	710
2	1 522	2	7		1	93	1 625
3	1 701	6	12		1	131	1 852
4	1 507	1	11	1	1	106	1 627
5	1 091	3	15		1	162	1 272
6	802	3	9		1	181	996
7	471	3	9			132	615
8	216	1	2	2		91	312
9	93		4			40	137
10	20		2			28	50
11	14		2			26	42
12	5		1			10	16

Примечание: анализ не выявил корреляции между входной оценкой по шкале NEWS2 и риском неблагоприятного исхода

ки которых получили общий сквозной инструмент оценки состояния пациента.

Планшетная реализация NEWS2 позволила существенно оптимизировать использование шкалы и предоставила возможность разностороннего анализа данных. Применение в медицинской практике шкалы NEWS2 позволяет прогнозировать риски клинического ухудшения состояния пациентов,

вести прикроватный мониторинг эффективности используемой терапии, определять тренды и группы больных в рамках отделения или службы, оптимизировать внутрибольничную маршрутизацию. Тем не менее для обеспечения валидности шкалы необходимо планировать работу по обучению и мотивации персонала, а также вести текущий контроль тщательного исполнения протокола.

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. Астафьева М. Н., Багин В. А., Молдованов А. В. и др. Использование шкал Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) и National Early Warning Score (NEWS) в прогнозе исходов у пациентов приемного отделения: проспективное обсервационное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, № 3. - С. 84-85. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-84-85>.
2. Астафьева М. Н., Багин В. А., Молдованов А. В. и др. Сравнение шкал qSOFA, NEWS и критериев SIRS в прогнозе исходов у пациентов приемного отделения в зависимости от наличия инфекции: результаты проспективного наблюдательного исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2019. - Т. 21, № 1. - С. 18-25. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.1.18-25>.
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19.
4. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/799.html>.
5. Методические рекомендации ФАР «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» <http://far.org.ru/recomendation?download=95%3Acovid-19>.
6. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 06 апреля 2020 г. № 355 «Об алгоритме действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию предположительно коронавирусной этиологии».
7. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 11 апреля 2020 г. № 387 «О мероприятиях по организации в городе Москве работы Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы» с пациентами с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) либо подозрением на нее».
8. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30 апреля 2020 г. № 477 «Об организации взаимодействия медицинских стационаров, перепрофилированных для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией, находящихся в среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом состояниях».
9. «Clinical management of COVID-19» WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
10. «National Early Warning Score (NEWS) 2» <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
11. «NEWS2 and deterioration in COVID-19» <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ»,
108814, Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка,
ул. Сосенский Стан, д. 8.

REFERENCES

1. Astafieva M.N., Bagin V.A., Moldovanov A.V. et al. Scales of Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and National Early Warning Score (NEWS) aimed to predict outcomes in the patients in hospital ER: a prospective observation study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 84-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-84-85>.
2. Astafieva M.N., Bagin V.A., Moldovanov A.V. et al. Comparison of the qSOFA and NEWS scores and the SIRS criteria in predicting outcomes in emergency department patients with and without infection: results from a prospective observational study. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.1.18-25>.
3. *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)]. https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19.
4. *Klinicheskii protokol lecheniya bolnykh novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19, nakhodyashchikhsya na statsionarnom lechenii v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoy sistemy zdoravookhraneniya goroda Moskvy*. [Clinical protocol for treatment of patients with the new coronavirus infection of COVID-19 receiving in-patient treatment in public medical units of the city of Moscow]. <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/799.html>.
5. *Metodicheskiye rekomendatsii FAR Anesteziologo-reanimatsionnoe obespechenie patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19*. [Guidelines of the Russian Association of Anesthesiologists and Reanimatologists on anesthesiology and resuscitation support for patients with the new coronavirus infection of COVID-19]. <http://far.org.ru/recomendation?download=95%3Acovid-19>.
6. Edict no. 355 by the Moscow Health Department as of April 06, 2020, On the Procedure for the Doctor's Actions When a Patient is Admitted to Hospital with Suspected Community-Acquired Pneumonia of Presumably Coronavirus Etiology. (In Russ.)
7. Edict no. 387 by the Moscow Health Department as of April 11, 2020, On Measures on Organization of Work of the Public Station of Emergency Care Named after A.S. Puchkov, Moscow Health Department, with Patients Suffering from the New Coronavirus Infection (COVID-19) or Suspected of it. (In Russ.)
8. Edict no. 477 by the Moscow Health Department as of April 30, 2020, On the Organization of Interaction between Hospitals Converted for Treatment of Patients with the New Coronavirus Infection in Moderate, Severe and Extremely Serious States. (In Russ.)
9. Clinical management of COVID-19. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
10. National Early Warning Score (NEWS) 2. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
11. «NEWS2 and deterioration in COVID-19» <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Clinical Hospital no. 40, Moscow Health Department,
8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka, the Settlement
of Sosenskoye, Moscow, 108814.

Попова Ксения Николаевна

заведующая приемно-диагностическим отделением.
E-mail: ksusheneca@mail.ru

Ksenia N. Popova

Head of Admission and Diagnostic Department
Email: ksusheneca@mail.ru

Жуков Александр Александрович

заведующий терапевтическим отделением.

Aleksandr A. Zhukov

Head of Therapy Department.

Троцанский Дмитрий Витальевич

доктор медицинских наук, руководитель
информационно-аналитического центра.

Dmitriy V. Trochanskiy

Doctor of Medical Sciences,
Head of Information Analytical Center.

Тюрин Игорь Николаевич

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по медицинской части на территории Коммунарка.

Igor N. Tyurin

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician
for Medical Activities in the Region of Kommunarka.

Проценко Денис Николаевич

кандидат медицинских наук, главный внештатный
специалист по анестезиологии-реаниматологии, главный
врач.

Denis N. Protsenko

Candidate of Medical Sciences,
Chief Expert in Anesthesiology and Intensive Care,
Head Physician.

Зыкина Инна Леонидовна

ООО "Медицинский центр Невро-Мед",
врач-невролог, эксперт-методолог в области разработки
информационных систем для медицины и здравоохранения.
115184, Москва, Большой Овчинниковский пер., д. 17/1, стр. 3.

Inna L. Zykina

ООО Medical Center Neuro-Med,
Neurologist, Expert Methodologist in the Development of
Information Systems for Medicine and Healthcare.
17/1, Bd. 3, Bolshoy Ovchinnikovsky Lane, Moscow, 115184.



Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19

Ю. С. ПОЛУШИН, Е. Г. ГАВРИЛОВА, И. В. ШЛЫК, С. В. ЛАПИН, О. Ю. ТКАЧЕНКО

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

РЕЗЮМЕ

Тромбофилия, так же как и множественная органная дисфункция, – характерное проявление новой коронавирусной инфекции, протекающей в тяжелой форме, которое очень напоминает клиническую картину катастрофического антифосфолипидного синдрома (кАФС).

Цель: оценить, является ли кАФС обязательным проявлением тяжелых форм COVID-19.

Материал и методы: 45 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и тяжелым течением вирусной пневмонии (более 3 баллов по шкале NEWS на момент поступления, КТ 3–4, индекс оксигенации ниже 100, потребность как минимум в высокопоточной кислородотерапии). Основаниями для оценки развития у них кАФС являлась клиника прогрессирующей органной дисфункции, несмотря на проводимую интенсивную терапию; подозрение на тромбоэмболию легочной артерии и прогрессирующий тромбоз вен нижней конечности или подключичной вены. Обязательное условие – отсутствие признаков присоединения бактериальной инфекции (прокальцитонин в крови менее 0,5 мкг/л).

Диагностику антифосфолипидного синдрома осуществляли на основании выявления в крови антител к β -2-гликопротеину 1 (а/т β -2-ГП1 IgGAM, а/т β -2-ГП1 IgM, а/т β -2-ГП1 IgG) и к кардиолипину (а/т КЛ IgM, а/т КЛ IgG) методом иммуноферментного анализа. Течение заболевания контролировали с помощью иных рутинно выполнявшихся клинических (t° , общий анализ крови и мочи) и биохимических исследований, отражавших выраженность системного воспалительного ответа (ферритин, ЦРБ, интерлейкин-6 и -18), состояние систем гемостаза, дыхания, кровообращения, печени и почек.

Результаты. Антифосфолипидные антитела (аАФЛ), умеренно превышающие референсные значения, выявлены у 9 (20%) пациентов из 45 обследованных в основном за счет изотипов IgA и IgM к β -2-гликопротеину 1 и изотипа IgM к кардиолипину. Оценка титра антител у 5 пациентов в динамике (через 7 сут) выявила их снижение, однако это не сказалось на исходе (4 из них умерли). У 36 больных обнаружены следы аАФЛ, не достигающие нижней границы нормы, несмотря на однотипность клинической картины и схожесть биохимических показателей, отражающих тяжесть органических нарушений. Отсутствие антител не предотвратило развитие тромботических осложнений (тромбозы крупных сосудов и тромбоэмболия легочной артерии у 5 больных).

Не обнаружено других, часто ассоциируемых с кАФС проявлений (тромбоцитопении, гемолитической анемии, снижения концентрации фибриногена в крови).

Вывод. Катастрофический антифосфолипидный синдром не является обязательным при тяжелом течении COVID-19, но это, однако, не исключает вероятности его развития в качестве одного из проявлений тромбофилии, имеющей место у таких пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, антифосфолипидный синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, антитела к кардиолипину, антитела к β -2-гликопротеину 1

Для цитирования: Полушин Ю. С., Гаврилова Е. Г., Шлык И. В., Лапин С. В., Ткаченко О. Ю. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 17-26. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26

Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome

YU. S. POLUSHIN, E. G. GAVRILOVA, I. V. SHLYK, S. V. LAPIN, O.YU. TKACHENKO

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

ABSTRACT

Thrombophilia, as well as multiple organ dysfunction, are typical manifestations of the severe new coronavirus infection that closely resemble the clinical signs of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS).

The objective: to assess whether catastrophic antiphospholipid syndrome is an essential manifestation of severe forms of COVID-19.

Subjects and methods. 45 patients diagnosed with the new coronavirus infection (SARS-CoV-2) and a severe course of viral pneumonia (more than 3 points on the NEWS score by the admission, CT 3-4, oxygenation index below 100, the need for at least high-flow oxygen therapy). They were assessed for the development of CAPS due to signs of progressing organ dysfunction despite the ongoing intensive therapy, suspected pulmonary embolism and progressing venous thrombosis of a lower extremity or subclavian vein. It was an essential provision that they should have no signs of bacterial infection (blood procalcitonin should be below 0.5 μ g/l).

The antiphospholipid syndrome was diagnosed based on the detection of antibodies to β -2-glycoprotein in the blood (A/t β -2-GP1 IgGAM, A/t β -2-GP1 IgM, A/t β -2-GP1 IgG) and to cardiolipin (A/t CL IgM, A/t CL IgG) by ELISA tests. The course of the disease was monitored using other routine clinical (temperature, complete blood and urine counts) tests and blood panel tests reflecting the severity of the systemic inflammatory response (ferritin, CRP, interleukins 6 and 18), and the state of the hemostatic, respiratory, circulatory, liver and kidney systems.

Results. Antiphospholipid antibodies (aAPL) moderately exceeding the reference values were detected in 9 out of 45 patients (20%), mainly due to IgA and IgM isotypes to β -2-glycoprotein and IgM isotype to cardiolipin. The assessment of the antibody titer in 5 patients over time (after 7 days) revealed a decrease, but it did not affect the outcome (four of them died). In 36 patients, some traces of aAPL were found that did not reach the lower limit of the norm, despite the uniformity of the clinical signs and similarity of biochemical parameters reflecting the severity of organ disorders. The absence of antibodies did not prevent the development of thrombotic complications (thrombosis of large vessels and pulmonary embolism in 5 patients).

There were no other manifestations often associated with CAPS (thrombocytopenia, hemolytic anemia, decreased fibrinogen concentration in the blood).

Conclusion. Catastrophic antiphospholipid syndrome is not inevitable in severe COVID-19 cases, however, it can develop as one of the manifestations of thrombophilia that occurs in such patients.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cardiolipin antibodies, β -2glycoprotein 1 antibodies

For citations: Polushin Yu.S., Gavrilova E.G., Shlyk I.V., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 17-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26

Для корреспонденции:Гаврилова Елена Геннадьевна
E-mail: egavrilova70@mail.ru**Correspondence:**Elena G. Gavrilova
Email: egavrilova70@mail.ru

Пандемия SARS-CoV-2 уже больше года терроризирует весь мир, но надо признать, что серьезных успехов в лечении больных с тяжелыми формами COVID-19 до сих пор не достигнуто. Отсюда любые публикации, будь то обобщающие исследования, обзоры и даже отдельные наблюдения, описывающие подходы к интенсивной терапии в разных учреждениях и коллективах, вызывают очень большой интерес. Стремление понять суть заболевания и проследить механизмы развития осложнений вполне объяснимы, поскольку подобрать ключ к болезни и получить в руки инструмент, способный кардинально повлиять на исход заболевания, пока еще не удалось. Вместе с тем определенные представления о патогенезе развития критического состояния при этом заболевании все же формируются; становятся понятными ключевые звенья патогенетической цепи дыхательной недостаточности и в целом множественной органной дисфункции. В частности, на сегодня известно, что преимущественное повреждение легких у пациентов с COVID-19 может одновременно сопровождаться нарушением функции мозга, печени, почек, желудочно-кишечного тракта вследствие выраженной ишемии, обусловленной коагуляционными нарушениями [4].

Состояние гиперкоагуляции, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, проявляющееся тромбозами и тромбоземболиями, описывается во многих работах. Выраженная коагулопатия – нередко основная причина органной недостаточности и летального исхода, и этот постулат сегодня не встречает особых возражений. Другое дело, что патогенетический механизм тромбообразования трактуется неоднозначно. Например, в литературе можно встретить обзоры, связывающие его с развитием тромботической микроангиопатии [13] или катастрофического антифосфолипидного синдрома (кАФС) [11].

Решением Министерства здравоохранения РФ часть клиники нашего Университета в течение 2020 г. дважды перепрофилировалась в инфекционный центр по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (350 коек с 28.04 по 13.07.2020 г. и 250 коек с 01.11.2020 г. по настоящее время). Как и многие другие коллективы, мы тоже в полной мере испытали чувство огорчения от неэффективности рекомендуемых официальными документами мер профилактики тромбообразования, а также от отсутствия значимого эффекта от проводимой тромболитической терапии при клинике явной тромбоземболии или нарастающего тромбоза. Поиск вариантов повышения эффективности проводимой интенсивной терапии подвиг нас на собственную оценку вероятности развития при COVID-19 катастрофического антифосфолипидного синдрома, учитывая схожесть его клинических проявлений и клиники крайне тяжелых форм коронавирусной инфекции. Кроме того, мы принимали во внима-

ние то, что при кАФС одним из методов лечения является плазмообмен, эффективность которого при COVID-19 отмечают некоторые специалисты (М. А. Петрушин, Тверь. *Плазмообмен и ЭКМО как компоненты интенсивной терапии при полиорганной дисфункции у пациентов с COVID-19. Доклад. Онлайн-конференция «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов»*, 20 21 октября 2020).

Цель: оценить, является ли кАФС обязательным проявлением тяжелых форм COVID-19.

Материал и методы

Обследовано 45 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и тяжелым течением вирусной пневмонии (более 3 баллов по шкале NEWS), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 1 ноября по 25 декабря 2020 г.

Все пациенты поступали в реанимацию с признаками цитокинового шторма, с обширным вирусным поражением легких (КТ 3–4); выраженными нарушениями газообмена (индекс оксигенации ниже 100), обусловливавшими необходимость использования высокопоточной кислородотерапии.

Основаниями для оценки развития у них кАФС являлись: клиника прогрессирующей органной дисфункции (прежде всего дыхательной недостаточности), несмотря на проводимую терапию, согласно временным методическим указаниям МЗ РФ; клиника тромбоземболии легочной артерии, подтвержденная при компьютерной томографии с ангиографией либо ультразвуковым и электрокардиографическим методами исследования; прогрессирующего тромбоза вен нижней конечности или подключичной вены (дуплексное сканирование). Обязательным условием являлось отсутствие у пациента признаков присоединения бактериальной инфекции (уровень прокальцитонина в крови менее 0,5 мкг/л).

Регистрируемые параметры: пол, возраст, исход заболевания, показатели D-димера, ферритина, С-реактивного белка, тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-18 (IL-18), фактора роста эндотелия (VEGF, vascular endothelial growth factor). Течение заболевания контролировали также с помощью иных рутинно выполнявшихся исследований, включавших клинические (t°, общий анализ крови и мочи) и биохимические показатели, отражавшие состояние систем гемостаза, дыхания, кровообращения, печени и почек.

Диагностику антифосфолипидного синдрома осуществляли на основании выявления в крови антифосфолипидных антител к β -2-гликопротеину 1 (β -2-ГП1 IgGAM, β -2-ГП1 IgM, β -2-ГП1 IgG) и к кардиолипину (КЛ IgM, КЛ IgG), определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА). Используются ИФА-тест-системы Anti-beta-2-Glycoprotein screen, Anti-Cardiolipin IgG (Euroimmun, Германия) и ИФА-тест-системы Anti-beta-2-Glycoprotein IgG, Anti-beta-2-Glycoprotein IgM (Orgentec Diagnostica, Германия). Полученные результаты измерений в оптических единицах с помощью фотометра для микропланшетов ELx808 (BioTek Instruments Inc., США) преобразованы в условные единицы на миллилитр (УЕ/мл).

Референсные значения и трактовка результата исследования: β -2-ГП1 Ig GAM тест отрицательный при < 20 RU/ml, β -2-ГП1 IgM тест отрицательный при < 5 U/ml, 5–8 U/ml – пограничные значения, > 8 U/ml – антитела обнаружены; β -2-ГП1 IgG тест отрицательный при < 5 U/ml, 5–8 U/ml – пограничные значения, > 8 U/ml – антитела обнаружены; КЛ IgM отрицательный при < 12 U/ml, 12–40 U/ml – низкая концентрация, > 40 – высокая концентрация антител; КЛ IgG < 12 – тест отрицательный, 12–40 U/ml – низкая концентрация, > 40 U/ml – высокая концентрация антител.

У 40 пациентов забор крови на данное исследование осуществили однократно, в 5 случаях (учитывая превышение уровня антифосфолипидных антител

по сравнению с нормой) выполняли его повторно через 7 сут.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентилей. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, а также при неравных дисперсиях проводили с применением критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость для признаков, имевших различия между группами, определяли по уровню $p < 0,05$.

Результаты

Данные биохимических исследований на момент включения пациентов в исследование представлены в табл. 1. Они в целом соответствовали клинической картине и подтверждали обоснованность тревоги за исход заболевания абсолютно у всех больных независимо от возраста. Однако при получении результатов исследований на наличие антител в крови к β -2-ГП1 и кардиолипину 1 (это не всегда удавалось в день забора крови) подозрение на развитие КАФС подтверждено всего в 9 случаях из 45. У остальных больных антитела также выявлялись, но их уровень был ниже значений, позволявших считать тест положительным. При этом сопоставление по изучаемым параметрам пациентов, у которых количество

Таблица 1. Значения исследуемых показателей на момент включения пациентов в исследование

Table 1. The values of assessed parameters by the inclusion of patients in the study

Показатель	Вся группа	Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 выше референсных значений	Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 ниже референсных значений
	$n = 45$	$n = 9$	$n = 36$
Возраст, лет	57,5 (38–92)	55 (38–72)	61 (44–92)
Мужчины, n (%)	31 (75)	5 (62,5)	26 (78)
СРБ, мг/л	155 (105,5–206,5)	128 (158,0–226,0)	163 (107,0–197,0)
Ферритин, мкг/л	1 150,7 (585,5–1 566,3)	1 028 (513,5–1 548,0)	1 176,2 (590,0–1 557,0)
Интерлейкин-6, пк/мл	161,6 (126–498)	78,1 (37–250)	186,4 (101–505)
Интерлейкин-18, пг/мл	726,5 (493–783)	874,5 (636–776)	682,7 (487–761)
D-димер, мкг/л	1 712 (520–1 117)	1 765 (636–988)	1 701 (515–1 178)
АЧТВ, с	33 (30,3–40,5)	29 (31,0–49,0)	34 (30,5–40,0)
Фибриноген, г/л	7,14 (4,3–9,4)	7,00 (6,8–7,8)	7,29 (5,7–7,4)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	197,6 (141–232)	177,3 (163–203)	203,2 (140–240)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,28 (4,3–11,2)	6,74 (6,3–12,1)	8,06 (4,4–10,9)
Гемоглобин, г/л	144 (133–151)	140 (134–146)	133 (144–152)
Билирубин непрямой, мкмоль/л	8,4 (6,6–11,4)	7,5 (5,6–11,1)	8,6 (7,5–11,4)
Терапия:			
- гормоны, n	38	8	30
- ингибиторы ИЛ-6, n	15	3	12
- ингибиторы янус-киназ	4	1	3
- сорбция цитокинов, n	16	4	12
- антиковидная плазма, n	20	5	15

антител превышало и не превышало референсные значения, особых отличий не выявило. Собственно, это было неудивительно, так как ключевым посылом к исследованию на наличие антифосфолипидных антител являлось тяжелое состояние всех пациентов и стремление найти причину отсутствия эффекта от лечения. Некоторое различие в уровне IL-6 объяснялось неоднотипностью антицитокиновой терапии (в том числе разными сроками, проходившими от ее начала до включения больного в исследование).

Результаты исследования на наличие антифосфолипидных антител представлены в табл. 2, из которой видно, что в целом концентрация выявленных антител находилась в среднем диапазоне, а тромботические осложнения (тромбозы крупных сосудов, тромбоэмболия легочной артерии) встречались в том числе у больных с отрицательными тестами, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами в лечебной дозе. Обратила на себя внимание высокая активность фактора роста эндотелия сосудов у пациентов без антител к кардиолипину и β -2-ГП1, а также то обстоятельство, что из 9 пациентов с признаками КАФС умерло 6 (67%) человек. В связи с этим было интересно сопоставить «портрет» больных по регистрируемым показателям в категориях «выжившие/умершие».

Результаты этого сопоставления (табл. 3) не дали оснований связывать неблагоприятное течение заболевания с антифосфолипидным синдромом, хотя по некоторым показателям (уровень С-реактивного белка, интерлейкинов, D-димера, например) можно было бы говорить не только о более выраженных проявлениях цитокинового шторма, но и значимо более высоком уровне антител к кардиолипину у группы пациентов, которые в конечном итоге умер-

ли, а также о большей активации фактора роста эпителия у тех, кто выжил.

У 5 пациентов из 9, у которых выявлены антифосфолипидные антитела, их уровень повторно оценен через 7 сут. В остальных случаях это сделать не удалось в связи с наступлением летального исхода в более ранние сроки. В табл. 4 представлены данные, которые свидетельствуют об отсутствии одновременного повышения уровня в крови сразу всех антифосфолипидных антител. Кроме того, далеко не у всех пациентов концентрацию антител можно было считать высокой, причем повторное исследование через 7 сут практически во всех случаях демонстрировало отчетливое ее снижение. К сожалению, это обстоятельство не имело большого клинического значения (4 из 5 больных умерли). В качестве примера приведем следующее наблюдение.

Б-й Д, 38 лет, врач. Заболел 20.11.2020 г., заболевание манифестировало потерей обоняния, лихорадкой до 38°C , кашлем, одышкой при физической нагрузке; лечился дома (дексаметазон, цефтриаксон). На 4-е сут от момента появления первых клинических симптомов по данным МСКТ грудной клетки диагностирована вирусная пневмония (36% вовлечения легочной паренхимы), по поводу чего госпитализирован в районную больницу, откуда на 8-е сут заболевания переведен в Центр по лечению новой коронавирусной инфекции ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. В связи с тяжестью состояния (дыхательная недостаточность II ст., частота дыхательных движений (ЧДД) – 30/мин, SpO_2 – 75% при дыхании атмосферным воздухом, а на фоне кислородотерапии SpO_2 – 88%, PaO_2 – 49 мм рт. ст., по данным МСКТ ухудшение – поражение легочной паренхимы до 70%) сразу госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Учитывая высокий уровень биомаркеров

Таблица 2. Уровень антифосфолипидных антител в крови обследованных пациентов

Table 2. The level of antiphospholipid antibodies in the blood of the examined patients

Показатель	Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 выше референсных значений	Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 ниже референсных значений	Референсные значения
	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 36	
β -2-ГП1 IgGAM, U/ml	34,9 (23,50–46,75)	7,4 (4,89–9,26)	< 20 U/ml – тест отрицательный
β -2-ГП1 IgM, U/ml	10,47 (2,81–15,24)	2,89 (1,21–4,08)	< 5 U/ml – тест отрицательный, 5–8 U/ml – пограничные значения, > 8 U/ml – антитела есть
β -2-ГП1 IgG, U/ml	3,8 (1,54–4,93)	2,6 (1,16–3,65)	< 5 U/ml – тест отрицательный
КЛ IgM, U/ml	18,84 (4,50–20,28)	3,4 (2,00–4,12)	< 12 – тест отрицательный, 12–40 – низкая концентрация
КЛ IgG, U/ml	5,4 (2,58–5,26)	2,4 (1,14–3,30)	< 12 – тест отрицательный
VEGF, пг/мл	486,7 (464–847)	1 516 (456,5–1 076,0)	255,6–407,0
Максимальные значения D-димера в процессе лечения, мкг/л	11 682 (2 067,50–17 084,25)	8 766,4 (736,0–14 669,7)	
Тромботические осложнения, <i>n</i>	3	5	
Кровотечения, <i>n</i>	2	1	
Летальность <i>n</i> (%)	6 (66,7)	15 (41,6)	

Таблица 3. Сопоставление показателей, зафиксированных на момент включения пациентов в исследование, с учетом исхода

Table 3. Comparison of parameters documented by the inclusion of patients in the study with consideration of the outcome

Показатель	Умершие, n = 21	Выжившие, n = 24	p
Возраст	69,1 (38–88)	49,6 (36–82)	
Мужчины, n (%)	15 (71,4)	18 (75)	
СРБ, мг/л	169,9 (108–243)	120,9 (124,25–178,75)	0,115
Ферритин, мкг/л	1 053,1 (606,5–1 703,5)	1 099,6 (518,5–1 542,5)	0,656
Интерлейкин-6, пг/мл	705,9 (250–799)	125,5 (159,25–427,75)	0,481
Интерлейкин-18, пг/мл	1 032,4 (638,25–1 113,25)	691,8 (403,50–646,25)	0,009
D-димер, мкг/л	2 102 (599,75–5 643,0)	1108 (877,75–1 209,50)	0,086
Фибриноген, г/л	7,33 (6,59–8,50)	6,89 (4,35–7,50)	0,611
АЧТВ, с	34,2 (30,75–40,25)	31,8 (30,62–33,75)	0,566
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	173,45 (124–203)	222,3 (193–240)	0,014
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,47 (4,32–8,23)	7,7 (5,7–10,9)	0,8
Максимальные значения D-димера в процессе лечения, мкг/л	16 601 (6 643–30 305)	1183 (604,5–2 124,5)	0,0001
VEGF (фактор роста эндотелия), пг/мл	374,4 (558–732)	849,1 (439,5–1 033,0)	0,03
Наличие антител:			
β-2-ГП IgA, U/ml	12,6 (4,17–16,75)	12,7 (5,61–9,50)	0,684
β-2-ГП IgM, U/ml	4,6 (1,14–7,47)	2,9 (1,36–4,08)	0,64
β-2-ГП IgG, U/ml	3,2 (1,31–4,51)	2,5 (1,15–3,89)	0,584
κЛ IgM, U/ml	10,5 (3,14–8,77)	2,9 (1,19–3,56)	0,001
κЛ IgG, U/ml	4,2 (2,25–4,87)	1,9 (1,11–2,30)	0,001

Таблица 4. Динамика концентрации антифосфолипидных антител

Table 4. Changes in antiphospholipid antibodies concentration

Пациенты	Этап	Титр антифосфолипидных антител				
		β-2-ГП1 IgGAM	β-2-ГП1 IgM	β-2-ГП1 IgG	κЛ IgM	κЛ IgG
1. Д. (38 лет)*	исходный		27,42	3,38	43,32	3,77
	7-е сут		3,56	4,12	3,46	3,41
2. М. (48 лет)	исходный	55,82	12,79	2,05	12,03	2,03
	7-е сут	9,14	2,81	0,73	1,97	3,36
3. М-ко (72 года)*	исходный	16,75	7,29	4,28	12,19	5,11
	7-е сут	11,07	2,14	4,19	4,5	4,45
4. М-ва (82 года)*	исходный	31,42	9,45	3,31	20,28	3,61
	7-е сут	22,32	8,21	3,98	14,4	7,69
5. В. (88 лет)*	исходный	54,6	15,24	9,05	15,53	12,3
	7-е сут	19,84	5,12	5,19	13,71	12,47

Примечание: * – летальный исход; жирным шрифтом выделены значения, превышающие референсные значения

воспаления (С-реактивный белок – 187 мг/л, ферритин – 1 158 мкг/л), отсутствие данных за бактериальную инфекцию (прокальцитонин – 0,07 мкг/л, лейкоциты – 6,9, лимфопения – 0,4 × 10⁹/л), начата интенсивная терапия, включавшая применение противовирусных препаратов (фавипиравир), моноклональных антител к рецептору IL-6 (тоцилизумаб 400 мг дважды), дексаметазона (20 мг/сут), антикоагулянтов, трансфузии антиковидной плазмы. Респираторная терапия – неинвазивная вентиляция легких с FiO₂ 80%, на фоне которой обеспечен приемлемый газообмен (SpO₂ – 92%). С целью коррекции синдрома цитокинового шторма в первые

же сутки пребывания в ОРИТ проведен первый сеанс продолжительной (24 ч) гемодиализации с селективной сорбцией цитокинов на сете «Oxigis» (повторен спустя 4 сут в связи с сохранением высоких значений острофазовых маркеров). Несмотря на лечение, состояние в течение первых 4 сут пребывания в ОРИТ оставалось крайне тяжелым. На 6-е сут все же наметился регресс дыхательной недостаточности, больной стал дышать самостоятельно на фоне высокопоточной кислородотерапии, сатурация при этом достигала 90%. Однако еще через 2 сут состояние вновь ухудшилось, что проявилось очередным эпизодом усугубления ды-

хательной недостаточности (стойкое снижение SpO_2 до 84% без увеличения ЧДД с эпизодами десатурации до 50% во время приема пищи). Возобновлена неинвазивная вентиляция легких. Явления прогрессии дыхательной недостаточности по времени совпали со значимым увеличением уровня D-димера (с 554 до 6 925 мкг/л). Оснований связывать ухудшение с присоединением бактериальной инфекции не было ни клинически, ни лабораторно (лейкоциты – $4,3 \times 10^9$ /л, прокальцитонин – 0,09 мкг/л). Исходя из накопленного опыта, возникло подозрение на усиление тромбообразования, хотя данных за явную тромбоэмболию легочной артерии не получено. Выполнено исследование на наличие антифосфолипидных антител. Результаты (табл. 4, б-й Д., № 1) позволили констатировать наличие антифосфолипидного синдрома, в связи с чем подключен плазмообмен (2 сеанса: на 14-е и 16-е сут пребывания в ОРИТ). При повторном исследовании – снижение уровня антител ниже референсных значений. Однако состояние так и не стабилизировалось, дыхательная недостаточность не разрешалась. На 17-е сут начата инвазивная искусственная вентиляция легких с FiO_2 100%, однако в артериальной крови сохранялась выраженная гипоксемия, появилась гиперкапния. В течение последующих 2 сут показатели газообмена приблизились к критическому уровню, подключена вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). На фоне проведения ЭКМО с постепенно нарастающими параметрами скорости кровотока с 3 500 до 4 500 мл/мин, потока кислорода до 10 л/мин, FiO_2 100% в течение 2 нед. показатели газообмена в легких не улучшались. При этом уровень провоспалительных маркеров снижался, были получены отрицательные результаты полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 не только со слизистых, но и из крови, отсутствовали признаки присоединения бактериальной инфекции. При контрольной компьютерной томографии легких отмечено практически тотальное уплотнение легочной ткани по типу консолидации в задних и нижних отделах и по типу матового стекла в передних отделах (протяженность изменений – 100% легочной ткани). Консилиумом принято решение о включении пациента в лист ожидания на трансплантацию легких. Однако через 14 сут поиск подходящего донора прекращен в связи с присоединением бактериальной инфекции и развитием сепсиса. Больной скончался от септического шока на 37-е сут от поступления в ОРИТ (45-е сут от начала заболевания). При патолого-анатомическом исследовании диагноз COVID-19 подтвержден, тромбоэмболии и тромбоза крупных сосудов не обнаружено. Легкие плотные, безвоздушные, масса легких повышена, цвет варьирует от вишнево-красного до серого, при гистологическом исследовании легких – разрастание соединительной ткани, плоскоклеточная трансформация альвеолоцитов, гиалиновые тромбы в просвете легочных сосудов.

Обсуждение

Антифосфолипидный синдром на сегодняшний день рассматривается как приобретенный синдром иммунообусловленной тромбофилии. Для него характерно поражение сразу нескольких систем антитромботической защиты. Помимо этого, антифосфолипидные антитела могут реализовывать свои патологические эффекты, минуя систему гемостаза, что определяет чрезвычайно пеструю клиническую симптоматику антифосфолипидного синдрома. «Синдром хамелеон»: так охарактеризовал его Александр Давидович Мнацакария в своей посвященной этому вопросу блестящей монографии «Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии» (2007) [2].

В современной классификации антифосфолипидного синдрома прежде всего выделяют первичную (развивается при отсутствии признаков различных заболеваний соединительной ткани) и вторичную формы (на фоне заболеваний соединительной ткани, различных аутоиммунных состояний, злокачественных опухолей, инфекционно и лекарственно обусловленную). Однако, кроме этого, предусматривают еще иные варианты развития АФС, среди которых особый акцент следует сделать на «катастрофическом АФС» как наиболее тяжелой форме антифосфолипидного синдрома, проявляющегося распространенными тромбозами в жизненно важных органах с развитием множественной органной дисфункции и характеризующегося весьма высокими показателями летальности (более 50%).

В упомянутой выше монографии А. Д. Мнацакария приведены критерии, сформулированные в 2002 г. на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия), на основании которых можно констатировать развитие кАФС. К ним отнесены: 1) «клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов», 2) «развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели», 3) «гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе», 4) «серологическое подтверждение наличия антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к кардиолипину, и/или антитела к β -2-ГП1)». С современных позиций к ним можно добавить еще признаки синдрома системного воспалительного ответа. Наличие трех из четырех этих критериев позволяет диагностировать кАФС, поскольку в условиях прогрессирующего тромбоза результаты лабораторных исследований по выявлению антител могут быть отрицательными [2].

Факт развития у больных COVID-19 множественных тромбозов за короткий промежуток времени, в том числе в системе микрососудов, сегодня известен всем. Патолого-анатомические исследования тел умерших всегда подтверждают наличие если не явных тромбозов и тромбоэмболий, то микротромбов

в системе микроциркуляции различных органов [3]. Согласно патолого-анатомическим заключениям, так было и в нашем исследовании.

Факт обязательного развития у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции множественной органной дисфункции и коагулопатии также не подлежит оспариванию. Наличие их у включенных в анализируемую группу пациентов подтверждалось и клинически, и лабораторно (органные нарушения с учетом шкалы SOFA, коагуляционные тесты). Косвенным подтверждением этого считали повышение активности фактора роста эндотелия – сигнального белка, вырабатываемого клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза. Не исключаем, что данный факт является свидетельством стремления организма восстановить емкость циркуляторного ложа за счет роста новых сосудов в уже существующей, но страдающей сосудистой системе. Тот факт, что у выживших пациентов активность VEGF была выше, требует дополнительного осмысления.

Таким образом, принимая во внимание не только клинические данные, но и результаты исследования на содержание в крови антифосфолипидных антител, согласно критериальным признакам кАФС его развитие можно было констатировать в 9 (20%) случаях из 45. Это весьма важное суждение, поскольку имеются исследования, прямо рассматривающие тромбозы при COVID-19 в качестве формы проявления кАФС [14].

В монографии А. Д. Мнацакария есть ссылка на работу М. А. Growth et al. [9], согласно которой кАФС выявлялся у пациентов разных возрастов (от 7 до 94 лет), при этом в 55% случаев заболевание развивалось на фоне первичного АФС, у 30% – вторично при системной красной волчанке, у 3% – на фоне других заболеваний соединительной ткани. Большая часть пациентов, у которых обнаружили антитела (5 из 9, т. е. 62,5%), – мужчины в возрасте от 38 до 88 лет, большая часть женщин – лица старшей возрастной категории. Никто из них ранее на наличие антифосфолипидных антител не обследовался, но в анамнезе ни у кого не было необъяснимых тромбоэмболий или тромбозов, а также аутоиммунных (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии, васкулитов и др.) и специфических инфекционных (ВИЧ, малярия) заболеваний. Поэтому, с нашей точки зрения, были все основания связывать появление антифосфолипидных антител именно с вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

В ноябре 2020 г. на Ежегодной конференции американского общества ревматологов д-р Yu Zuo из Университета штата Мичиган заявил, что значительная часть пациентов с COVID-19 (до 52%) по одному показателю хотя бы временно положительны на потенциально патогенные антифосфолипидные аутоантитела [15]. В нашем исследовании, кроме однозначно повышенных значений антител, их следы (ниже границы референсного значения)

обнаружены у всех пациентов. В принципе, это нельзя считать проявлением патологии. Однако, учитывая определенные ограничения в организации такого исследования с методических позиций, данный факт интерпретировать сложно, поскольку непонятно, стоит ли рассматривать эти следы как однозначно отрицательный результат либо как проявление успешного подавления их образования проводимой антицитотоксической (гормональной, моноклональными антителами) и антикоагулянтной терапией.

Исходя из современных представлений о механизмах развития кАФС, оснований для его появления при COVID-19 предостаточно. R. Cervera, S. Bucciarelli, M. A. Plasín et al. еще в 2009 г. отметили, что основным фактором риска его развития являются инфекции (примерно у половины пациентов), за ними следуют хирургические операции (17%), злокачественные новообразования (16%), отмена антикоагулянтов или низкие показатели международного нормализованного коэффициента (8%), акушерские осложнения (8%), лекарственные воздействия (5%) и обострения системной красной волчанки (3%) [8]. Что касается инфекций, наибольшую роль играют заболевания респираторной системы (33%), затем мочевыводящих путей (19%), кожи (13%) и желудочно-кишечного тракта (8%) [7].

Повреждение эндотелия сосудов с активацией комплемента, цитокиновый шторм – ключевые факторы патогенеза COVID-19 [1, 5], но это также факторы, способствующие развитию АФС [2]. Развивающаяся у этих пациентов тяжелая гипоксия также может индуцировать изменение генов, которые регулируют тромбообразование [10]. Нельзя исключить и то, что вирус сам непосредственно индуцирует появление непатогенных антител к кардиолипину и патогенных антител к β -2-гликопротеину 1. Более подробно с ролью антифосфолипидных антител в развитии коагуляционных нарушений при COVID-19 можно ознакомиться в обзоре G. El. Hasbani, A. T. Taher, A. Jawad и I. Uthman [11], а также в других работах [12].

Однако основная цель нашей работы заключалась не столько в том, чтобы разобраться в механизмах развивающейся при COVID-19 тромбофилии или проследить связь тромботических осложнений исключительно с катастрофическим антифосфолипидным синдромом, сколько в попытке выяснить, считать ли его *обязательным* компонентом при тяжелом течении COVID-19, поскольку это может повлечь за собой коррекцию стратегии и тактики интенсивной терапии.

Полученные результаты позволяют отрицательно ответить на этот вопрос. Во-первых, хотя обеспечить идеальную рандомизацию было непросто, мы полагаем, что с клинических позиций у всех пациентов была примерно одна и та же тяжесть состояния. При этом отчетливое повышение уровня антифосфолипидных антител было зафиксировано только в 20% случаев. У остальных, несмотря на клиниче-

скую картину, сходную с кАФС, лабораторно он не подтвержден.

Во-вторых, есть данные, что при классическом кАФС изотип IgG антител к кардиолипину встречается чаще, чем изотип IgM [8]. В наших наблюдениях мы выявили обратную картину – повышение уровня антител к кардиолипину изотипа IgM, тогда как уровень изотипа IgG не превышал референсных значений. То же самое можно высказать и в отношении антител к β-2-гликопротеину 1. Кроме того, мы не только не выявили появления антител изотипа IgG при прогрессировании тяжести состояния пациентов, но и увидели снижение их титра при повторном исследовании через 7 сут, причем вне связи с проведением плазмообмена (он был сделан только 2 пациентам из 9). В какой-то степени это соответствует результатам исследования, проведенного Maria Orietta Borghi et al. [6], которые тоже показали низкую распространенность антифосфолипидных антител у пациентов с COVID-19 и отсутствие связи между их появлением и серьезными тромботическими событиями. При этом они отметили, что у пациентов с COVID-19 антитела направлены в основном против β-2-гликопротеина 1, проявляя при этом эпитопную специфичность, отличную от антител при антифосфолипидном синдроме.

В-третьих, кАФС часто ассоциируется с тромбоцитопенией и гемолитической анемией, а также со снижением концентрации фибриногена в крови. В наших наблюдениях ни среди умерших, ни среди лиц с выявленными антифосфолипидными антителами мы таких изменений не отметили.

Таким образом, клиническая картина при COVID-19 и кАФС имеет как сходства, так и различия (рис.), а тромботические инциденты могут возникать как в одном, так и в другом случае, что, собственно, подтвердили и наши данные, поскольку тромбозы и тромбоэмболии мы зафиксировали как

у пациентов с антифосфолипидными антителами, так и без них.

Следовательно, гипотеза, рассматривающая коагулопатию у пациентов с COVID-19 в качестве проявления легкой или очень тяжелой формы антифосфолипидного синдрома, пока не подтверждается. Однако ее не стоит полностью отбрасывать со счета и следует продолжать исследования в данном направлении, чтобы лучше понять патологические механизмы, лежащие в основе опасной коагулопатии, которая наблюдается у пациентов с COVID-19.

Заключение

Состояние гиперкоагуляции, несмотря на использование антикоагулянтов в профилактических и лечебных дозах, – отличительная черта COVID-19, протекающего в тяжелой форме. Исследование подтвердило, что у некоторых пациентов (20% в исследовательской группе) могут появляться антитела против кардиолипина и β-2-гликопротеина 1. Однако их появление еще не свидетельствует о развитии катастрофического антифосфолипидного синдрома, несмотря на схожесть клинической картины. На сегодняшний день данных, однозначно объясняющих тромботические осложнения при COVID-19 катастрофическим антифосфолипидным синдромом, нет. Последний может быть просто одним из проявлений тромбофилии, вызываемой коронавирусной инфекцией. Исследования по изучению роли SARS-CoV-2 в индукции этого синдрома должны быть продолжены, поскольку, несмотря на рекомендации по тромбопрофилактике, пациенты с COVID-19 с наличием или отсутствием антифосфолипидных антител по-прежнему страдают от тромботических осложнений.

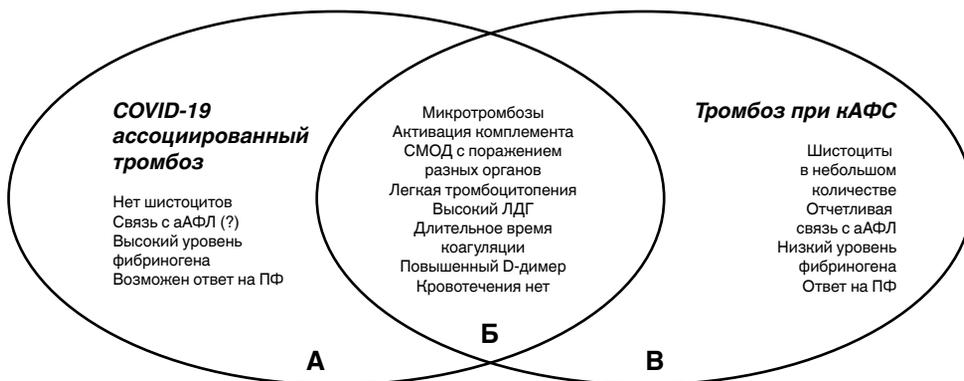


Рис. Различия (А, В) и сходство (Б) клинических и лабораторных проявлений COVID-19 и катастрофического антифосфолипидного синдрома (адаптировано по J. T. Merrill, D. Erkan, J. Winakur, J. A. James, 2020 [11]). Сокращения: аАФЛ – антифосфолипидные антитела, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СМОД – синдром множественной органной дисфункции, ПФ – плазмаферез

Fig. Differences (A,B) and similarities (Б) between clinical and laboratory manifestations of COVID-19 and catastrophic antiphospholipid syndrome (adapted from J.T. Merrill, D. Erkan, J. Winakur, J.A. James, 2020 [11]). Abbreviations: aAPL – antiphospholipid antibodies, LDH – lactate dehydrogenase, SMOD – multiple organ dysfunction syndrome, PP – plasmapheresis

Вывод

Катастрофический антифосфолипидный синдром не является обязательным при тяжелом те-

чении COVID-19, но это, однако, не исключает вероятности его развития в качестве одного из проявлений тромбофилии, имеющей место у таких пациентов.

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. Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Козлов И. Г., Кудлай Д. А., Продеус А. П., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. – Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. DOI: 10.17513/np.438.
2. Мнацакрия А. Д. (ред.). Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-Х, 2007. – 456 с.
3. Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 5. – С. 5-15. <https://doi.org/10.17116/ptol2020820515>.
4. 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. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
5. Abou-Ismaïla M. Y., Diamonda A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management // *Thrombosis Research*. – 2020. – № 194. – P. 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
6. Borghi M. O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome // *Front. Immunol.*, 15 October 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584241>.
7. Cervera R., Asherson R., Acevedo M. et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63, № 10. – P. 1312-1317. DOI: 10.1136/ard.2003.014175.
8. Cervera R., Bucciarelli S., Plasín M. A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry” // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 32, № 3-4. – P. 240-245. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
9. Growther M. A., Ginsberg J. S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 12. – P. 1133-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa035241.
10. Gupta N., Zhao Y.-Y., Evans C. E. The stimulation of thrombosis by hypoxia // *Thrombosis Research*. – 2019. – № 181. – P. 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>.
11. Hasbani G.E., Taher A.T., Jawad A. et al. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible association? // *Clin. Med. Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1-8. Issue January-December <https://doi.org/10.1177/1179544120978667>.
12. Jizzini M., Shah M., Zhou K. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study // *Ann. Rheum. Dis.*: first published as 10.1136/annrheumdis-2020-218100 on 4 August 2020. Downloaded from <http://ard.bmj.com/>
13. Merrill J. T., Erkan D., Winakur J. et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16, № 10. – P. 581-589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5.
14. Suri H. C., Bening D. J. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome and multiple organ dysfunctions in critically ill patients with COVID-19 // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 11. – P. 1071-1072. DOI: 10.1080/17476348.2020.1801427.
15. Zuo Y. More than 50% of patients with COVID-19 positive for antiphospholipid antibodies // *American College of Rheumatology Annual Meeting*/ 8.11.2020. – <https://www.healio.com/news/rheumatology/meeting-news/american-college-of-rheumatology-annual-meeting>
1. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikom Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438.
2. Mnatsakariya A.D. (ed.) *Antifosfolipidnyy sindrom immunnaya trombofilija v akusherstve i ginekologii*. [Antiphospholipid syndrome, immune thrombophilia in obstetrics and gynecology]. Moscow, Triada-X Publ., 2007, 456 p.
3. Rybakova M.G., Karev V.E., Kuznetsova I.A. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Arkhiv Patologii*, 2020, vol. 82, no. 5, pp. 5-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/ptol2020820515>.
4. 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 Peditrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
5. Abou-Ismaïla M.Y., Diamonda A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*, 2020, no. 194, pp. 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
6. Borghi M.O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front. Immunol.*, 15 October 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584241>.
7. Cervera R., Asherson R., Acevedo M. et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, no. 10, pp. 1312-1317. doi: 10.1136/ard.2003.014175.
8. Cervera R., Bucciarelli S., Plasín M.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J. Autoimmun.*, 2009, vol. 32, no. 3-4, pp. 240-245. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
9. Growther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, no. 12, pp. 1133-1138. doi: 10.1056/NEJMoa035241.
10. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis Research*, 2019, no. 181, pp. 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>.
11. Hasbani G.E., Taher A.T., Jawad A. et al. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible association? *Clin. Med. Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 2020, vol. 13, pp. 1-8. Issue January-December <https://doi.org/10.1177/1179544120978667>.
12. Jizzini M., Shah M., Zhou K. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann. Rheum. Dis.*, first published as 10.1136/annrheumdis-2020-218100 on 4 August 2020. Downloaded from <http://ard.bmj.com/>
13. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J. et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2020, vol. 16, no. 10, pp. 581-589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5.
14. Suri H.C., Bening D.J. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome and multiple organ dysfunctions in critically ill patients with COVID-19. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2020, vol. 14, no. 11, pp. 1071-1072. doi: 10.1080/17476348.2020.1801427.
15. Zuo Y. More than 50% of patients with COVID-19 positive for antiphospholipid antibodies. *American College of Rheumatology Annual Meeting*. 8.11.2020. <https://www.healio.com/news/rheumatology/meeting-news/american-college-of-rheumatology-annual-meeting>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Полушин Юрий Сергеевич

*академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com*

Гаврилова Елена Геннадьевна

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: egavrilova70@mail.ru*

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*

Лалин Сергей Владимирович

*кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний.
E-mail: svlapin@mail.ru*

Ткаченко Ольга Юрьевна

кандидат медицинских наук, врач лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Yury S. Polushin

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

Elena G. Gavrilova

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2 of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: egavrilova70@mail.ru*

Irina V. Shlyk

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

Sergey V. Lapin

*Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases.
Email: svlapin@mail.ru*

Olga Yu. Tkachenko

Candidate of Medical Sciences, Doctor of Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases.



Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа

Е. Е. ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО, К. Н. ХРАПОВ, Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК, И. В. ВАРТАНОВА, А. М. ФИОНИК, Д. М. ДАНИЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Нарушения микроциркуляции вследствие тромбоза – важнейший фактор, определяющий патогенез повреждения органов при тяжелой форме COVID-19, в том числе при отсутствии явной макрогемодинамической нестабильности. Однако работ, демонстрирующих результаты прижизненной визуализации изменений в системе микроциркуляции при этом заболевании, в литературе очень мало.

Цель: оценить состояние микроциркуляции у пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, с помощью микроскопии ногтевого ложа.

Материалы и методы. Обследовано 11 пациентов с COVID-19, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с прогрессированием острой дыхательной недостаточности. Витальную микроскопию микроциркуляторного русла ногтевого ложа пальцев кисти им проводили при поступлении и в динамике. При оценке микроциркуляции учитывали наличие агрегатов в просвете капилляров и аваскулярных зон, линейную скорость кровотока. Результаты обобщали с учетом исхода (выздоровели 6 человек, умерли 5).

Результаты. Объективно подтверждены нарушения микроциркуляции у всех пациентов. В 100% случаев выявлены микроагрегаты в просветах капилляров. Значения средней линейной скорости капиллярного кровотока оказались крайне переменными. При этом значения максимальных линейных скоростей капиллярного кровотока у впоследствии умерших пациентов оказались значительно ниже, чем у выживших (190 мкм/с (135,5; 237) и 387 мкм/с (329,3; 407,5), $p = 0,018$). Выявлена неравномерность кровотока в визуализируемом поле: при значении максимальной линейной скорости в одних капиллярах менее 180 мкм/с, в других уже отмечались нарушения в виде «маятникообразного» движения. Дальнейшее замедление скорости кровотока приводило к развитию стаза, формированию аваскулярных зон.

Вывод. Нарушение микроциркуляции (уменьшение скорости кровотока в капиллярах, наличие микроагрегатов и уменьшение количества перфузируемых капилляров в виде формирования аваскулярных зон) имеет место у всех пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, капилляроскопия, острый респираторный дистресс-синдром

Для цитирования: Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В., Вартанова И. В., Фионик А. М., Данилова Д. М. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27-36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36

Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy

E. E. LADOZHSKAYA-GAPEENKO, K. N. KHRAPOV, YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK, I. V. VARTANOVA, A. M. FIONIC, D. M. DANILOVA

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

ABSTRACT

Microcirculation disorders caused by thrombosis are the most important factor determining the pathogenesis of organ damage in severe COVID-19 including the absence of obvious macrohemodynamic instability. However, there are very few publications demonstrating the results of intravital visualization of changes in the microcirculation system in this disease.

The objective: to assess the state of microcirculation in patients with viral pneumonia associated with COVID-19 using nail bed microscopy.

Subjects and methods. Eleven patients with COVID-19 were examined; they were admitted to the intensive care unit due to progressing acute respiratory failure. Vital microscopy of the microcirculatory bloodstream in the fingers' nail bed was performed by admission and over time. When assessing microcirculation, the presence of aggregates in the lumen of capillaries and avascular zones, and the linear velocity of blood flow were taken into account. The results were summarized taking with the outcome consideration (6 people recovered, 5 died).

Results. Microcirculation disorders were objectively confirmed in all patients. In 100% of cases, microaggregates were detected in the capillary lumen. The values of the mean linear velocity of capillary blood flow turned out to be extremely variable. However, the values of the maximum linear velocities of capillary blood flow in the patients who subsequently died were significantly lower versus survivors (190 μm/sec (135.5; 237) and 387 μm/sec (329.3; 407.5), $p = 0.018$). The irregularity of blood flow in the visualized field was revealed: when the value of the maximum linear velocity in some capillaries was less than 180 μm/sec, in others, disturbances in the form of pendulum-like movement were already noted. Further slowing down of the blood flow velocity led to the development of stasis and the formation of avascular zones.

Conclusion. Impaired microcirculation (decreased blood flow rate in the capillaries, the presence of microaggregates and a lower number of perfused capillaries in the form of avascular zones) develops in all patients with severe COVID-19.

Key words: COVID-19, microcirculation, capillaroscopy, ARDS

For citations: Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Vartanova I.V., Fionik A.M., Danilova D.M. Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 27-36. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36

Для корреспонденции:

Храпов Кирилл Николаевич
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

Correspondence:

Kirill N. Khrapov
Email: khrapov.kirill@mail.ru

Распространение новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) повлекло гибель значительного числа людей во всем мире. Острый респираторный

дистресс-синдром (ОРДС), который развивается приблизительно у 10% заболевших COVID-19, является основной причиной наиболее тяжелых ос-

ложнений и смертности среди таких больных [24]. Многочисленные данные, накопленные за период пандемии, свидетельствуют о том, что нарушение легочной микроциркуляции может играть ключевую роль в патогенезе тяжелой пневмонии при этом заболевании. Известно, что вирус SARS-CoV-2 внедряется в клетку через АПФ₂ и угнетает активность этого фермента, вызывая таким образом дисбаланс в работе ренин-ангиотензиновой системы в сторону вазоконстрикции, провоспалительного эффекта и других проявлений, связанных с основным действием ангиотензина II [28]. Воспаление, повреждение эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов приводят к снижению адекватной регуляции сосудистого тонуса. Ряд авторов связывают развитие гипоксемии в начальный период развития COVID-19-ассоциированного ОРДС (L-тип) прежде всего с нарушением регуляции перфузии легких, в частности, с вазоплегией и потерей способности к гипоксической вазоконстрикции [16]. В качестве других основных факторов, связанных с повреждением эндотелия, помимо прямого воздействия вируса и дисбаланса АПФ/АПФ₂, рассматривают активацию нейтрофилов и избыточное повышение концентрации цитокинов (проявление системного воспаления) [2, 4]. Системное воспаление при COVID-19, которое описывают как цитокиновый шторм, приводит к многочисленным процессам, как прямо, так и опосредованно влияющим на эндотелий [1, 20]. В ответ на инфекцию SARS-CoV-2 и развитие системного воспаления, повреждающего эндотелий, система гемостаза увеличивает свой протромботический потенциал. При тяжелой форме заболевания развивается микрососудистый тромбоз легких, проявляющийся повышением уровня D-димера, что ассоциировано с плохим прогнозом у пациентов [27]. Образование микротромбов в легочных сосудах также способствует нарушению вентиляционно-перфузионных отношений и приводит к ухудшению газообмена [10, 12]. Несмотря на то что при тяжелом течении COVID-19 в основном поражаются легкие и развивается острая дыхательная недостаточность, другие органы и системы, такие как нервная, сердечно-сосудистая, выделительная (почки), желудочно-кишечный тракт и др., также вовлекаются в патологический процесс [13]. При микроскопии гистологических препаратов внутренних органов, полученных при аутопсии (почки, печень, кишка, легкие), выявляются множественные микроагрегаты, окклюзирующие микрососуды [7]. В этой связи многие специалисты констатируют настоятельную необходимость оценки микроциркуляции у больных с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, и призывают исследователей к изучению особенностей микроциркуляторных нарушений как ведущего патофизиологического фактора этого нового заболевания [11, 21].

Прикроватная оценка микроциркуляции вообще, а в легких особенно, остается нерешенной пробле-

мой в связи с отсутствием доступных приборов с хорошей диагностической точностью. При этом есть основание предполагать, что изменения периферической микроциркуляции косвенно отражают системные изменения микроциркуляции на органном уровне. Одним из доступных методов исследования микроциркуляции у пациентов в критическом состоянии на сегодняшний день является переносная витальная микроскопия ногтевого ложа. Этот метод является простым, неинвазивным, безопасным и в то же время информативным, позволяющим проводить исследование микрососудов прижизненно и в режиме реального времени [3, 17]. Прямое наблюдение за микрососудистым ложем может способствовать углублению понимания патогенеза COVID-19.

Цель исследования: оценка нарушения микроциркуляции у пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, с помощью микроскопии ногтевого ложа.

Материалы и методы

В проспективное исследование включено 11 пациентов (5 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 53 до 78 лет, поступивших в Центр по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Основание для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – клиника острой дыхательной недостаточности на фоне двусторонней пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В исследование не включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью, синдромом Рейно.

Демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У больных на момент поступления в ОРИТ значение насыщения гемоглобина кислородом, определенное методом пульсоксиметрии, при дыхании атмосферным воздухом не превышало 86%. Семи пациентам немедленно начала высокопоточная вентиляция легких с фракцией кислорода не менее 50%. Трём пациентам сразу подключили неинвазивную вентиляцию легких с фракцией кислорода более 70%. Один пациент был доставлен в отделение с выраженной гипоксемией, не корригируемой неинвазивными методами респираторной терапии, что потребовало немедленного начала инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Никто из пациентов не нуждался в проведении инотропной или вазопрессорной поддержки. Уровни D-димера и фибриногена у всех пациентов были повышены.

Всем исследуемым пациентам выполняли витальную микроскопию микроциркуляторного русла ногтевого ложа пальцев кисти при поступлении и в динамике (через каждые 2–3 сут, всего выполнено 40 исследований). Для регистрации изображения микрососудов использовали капилляроскоп ЦАВ С-01 (ЗАО центр «Анализ веществ»), оснащенный программным обеспечением, позволяющим записы-

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients

№	Пол	Возраст, лет	Масса тела, кг	КТ	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %	СРБ, мг/л	Д-димер, нг/мл	Фибриноген, г/л	Исход
1	жен	65	90	4	7,42	9,4	236,31	1 013	4,4	выписан
2	муж	61	134	2	6,57	11,9	48,3	3 554	4,0	выписан
3	жен	84	80	3	11,6†	21,6	186,16	1 498	4,3	выписан
4	жен	73	70	3	10,71†	10,71	183,02	1 349	6	выписан
5	жен	79	68	3	9,06†	8,7	189,54	204,5	4,8	выписан
6	жен	79	87	3	3,73	20,1	121,46	597	3,9	выписан
7	муж	67	95	4	9,67	7	234,27	1 647	5,0	умер
8	муж	57	115	4	7,71	12,2	179,17	5 372	4,6	умер
9	муж	64	75	4	4,99	24,4	156,77	157	4,8	умер
10	жен	69	85	3	9,35	15	108,62	13 107	4,7	умер
11	муж	61	113	3	7,77	6,4	178,39	170	3,2	умер

вать видеомикроскопию и осуществлять измерения различных отделов капилляра, периваскулярной зоны и линейной скорости капиллярного кровотока. Для исследования использовали 400-кратное увеличение.

При анализе состояния микроциркуляции оценивали наличие агрегатов в просвете капилляров. В норме в капилляре может наблюдаться 2–3 агрегата за 10 с. При большем числе необходимо оценить количество капилляров, их содержащих. Это осуществляли, подсчитывая количество капилляров с агрегатами, выражая в процентах от общего числа капилляров визуализируемого поля (а – микроагрегаты определяются в единичных сосудах, б – примерно в 50% сосудов, в – во всех 100% сосудов).

Среднюю линейную скорость капиллярного кровотока рассчитывали полуавтоматически в режиме «стоп-кадр» с использованием фиксированной метки. Для анализа выбирали центральные капилляры краевой зоны. Также фиксировали наличие аваскулярных зон с отсутствием двух капилляров и более (расстояние между соседними капиллярами краевой зоны – более 500 мкм, в проксимальной зоне – более 300 мкм). Наличие аваскулярных зон расценивали как проявление крайней степени нарушений микроциркуляции, связанных с тромбозом сосудов микроциркуляторного русла и сопряженных с тканевой гипоксией.

Параллельно в динамике оценивали следующие лабораторные показатели: фибриноген (г/л), Д-димер (нг/мл), С-реактивный белок, количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. В случае летального исхода выполняли гистологическое исследование аутопсийного материала микропрепаратов легочной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием тестов Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данные приведены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm sd$), при

ненормальном распределении данные представлены в виде медианы и 25–75% границы интерквартильного отрезка.

Результаты

Результаты обобщали в целом по группе, а также с учетом исхода (6 человек из 11 обследованных переведены из ОРИТ в инфекционные отделения и впоследствии выписаны на амбулаторное лечение, 5 человек умерли).

Капилляроскопия. Результаты витальной капилляроскопии представлены в табл. 2 и 3. У всех 11 пациентов уже в первый день нахождения в ОРИТ выявлялись микроагрегаты в просветах сосудов. Однако степень микроагрегации у выживших, а также впоследствии умерших была неодинаковой. У 2 пациентов с благоприятным исходом изначально микроагрегаты определялись в единичных сосудах визуализируемого поля, у 3 – примерно в 50% капилляров, в одном случае – в 100%. У пациентов, у которых исход в конечном счете оказался неблагоприятным, на момент поступления в ОРИТ уже наблюдалась тотальная микроагрегация (рис. 1). Эти нарушения у них в динамике постепенно прогрессировали, что проявлялось формированием явлений стаза и полного отключения части капилляров из кровотока. У пациентов с благоприятным исходом доля сосудов, содержащих микроагрегаты, оставалась примерно одинаковой на всем протяжении наблюдения.

При определении средней линейной скорости капиллярного кровотока возникали трудности, так как наблюдалась «мозаичность капилляроскопической картины»: одновременно определялись капилляры с нормальным кровотоком, с явлениями стаза, маятникообразного движения, с резким замедлением кровотока менее 100 мкм/с. В соседних капиллярах скорость кровотока в некоторых случаях различалась в разы. Было принято решение учитывать максимальную линейную скорость одного или нескольких капилляров краевой зоны

Таблица 2. Результаты витальной микроскопии ногтевого ложа у пациентов с благоприятным исходом

Table 2. Results of vital nail bed microscopy in patients with a favorable outcome

№ пациента	Микроагрегаты	Максимальная линейная скорость в капиллярах, мкм/с	Аваскулярные зоны
1	+++*	213	нет
2	++*	368	нет
3	+*	395	нет
4	++*	405	нет
5	+*	415	нет
6	++*	379	нет
Медиана	-	387 (329,3; 407,5)	-

Примечание: здесь и в табл. 3

*+ микроагрегаты определяются в единичных сосудах визуализируемого поля, **+ микроагрегаты определяются примерно в 50% сосудов визуализируемого поля, ***+ микроагрегаты определяются во всех сосудах визуализируемого поля

Таблица 3. Результаты витальной микроскопии ногтевого ложа у пациентов с неблагоприятным исходом

Table 3. Results of vital nail bed microscopy in patients with an unfavorable outcome

№ пациента	Микроагрегаты	Максимальная линейная скорость в капиллярах, мкм/с	Аваскулярные зоны
1	+++*	216	1
2	+++*	258	нет
3	+++*	171	2
4	+++*	100	7
5	+++*	190	нет
Медиана	-	190 (135,5; 237)	-

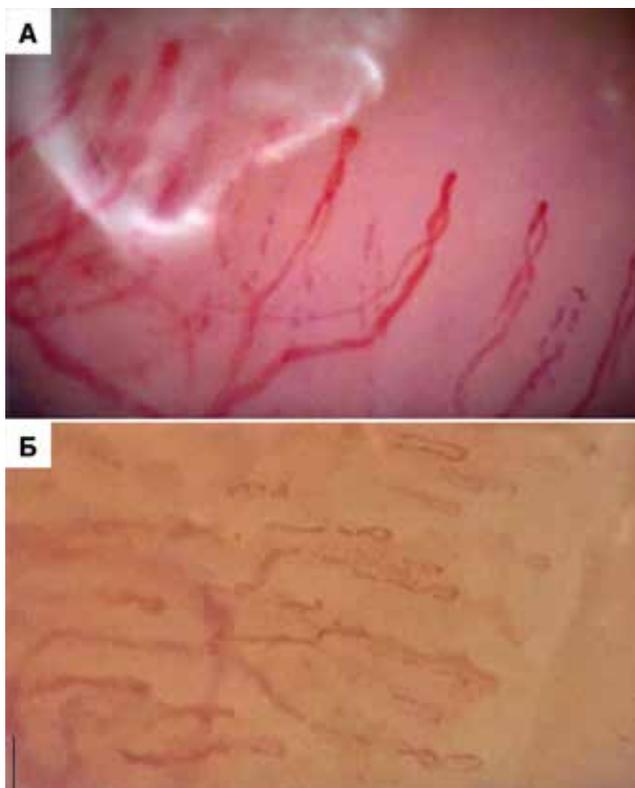


Рис. 1. Примеры, демонстрирующие наличие микроагрегатов в визуализируемых капиллярах: А – 50%, Б – 100%

Fig. 1. Examples demonstrating the presence of microaggregates in visualized capillaries: A – 50%, B – 100%

центрального поля визуализируемого пространства. Следует отметить, что при поступлении в ОРИТ значения максимальных линейных скоростей капиллярного кровотока у пациентов с последующим летальным исходом были значительно ниже, чем у выживших (190 мкм/с (135,5; 237) и 387 мкм/с (329,3; 407,5), $p = 0,018$), и не превышали 258 мкм/с (табл. 2 и 3). У пациентов с благоприятным исходом прослеживалась четкая тенденция к увеличению скорости капиллярного кровотока (рис. 2), однако максимальные значения не превышали 430 мкм/с при норме средней скорости капиллярного кровотока 500–1 000 мкм/с. У пациентов с неблагоприятным исходом, напротив, отмечалось прогрессивное снижение скоростных показателей микрокровотока в капиллярах (рис. 3).

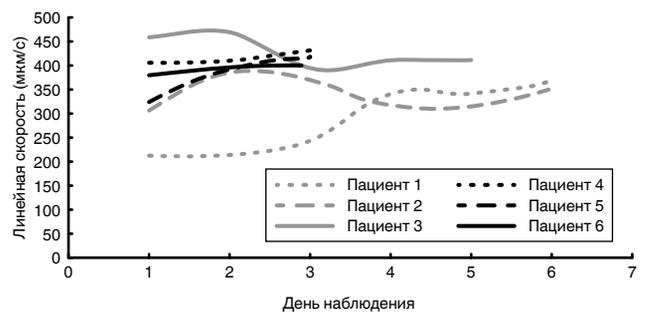


Рис. 2. Динамика максимальной линейной скорости в капиллярах у пациентов с благоприятным исходом

Fig. 2. Changes in maximum linear velocity in capillaries in patients with a favorable outcome

В том случае, если показатель скорости становился ниже 200 мкм/с, происходило дальнейшее,

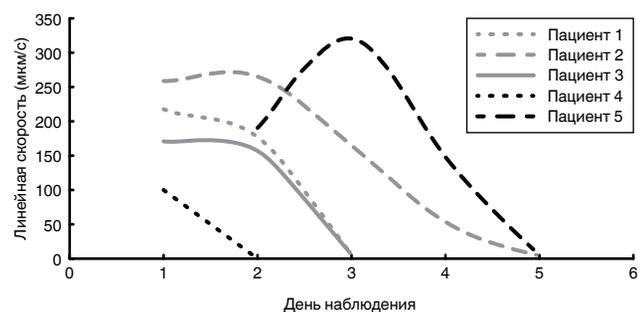


Рис. 3. Динамика максимальной линейной скорости в капиллярах (мкм/с) у пациентов с окончательным неблагоприятным исходом

Fig. 3. Changes in maximum linear velocity in capillaries in patients with an unfavorable outcome

причем резкое, ухудшение картины периферической микроциркуляции, сопряженное с утяжелением состояния пациента. При снижении максимальной линейной скорости до 180 мкм/с и ниже в определенной части капилляров тут же начинали фиксироваться нарушения кровотока в виде «мятничкообразного» движения. Дальнейшее замедление скорости кровотока приводило к развитию стаза, формированию аваскулярных зон, участков экстравазации, количество которых увеличивалось по мере прогрессирования тяжести заболевания. В терминальном состоянии у пациентов определялась картина остановки капиллярного кровотока, клинически проявляющаяся явлениями «мраморного цианоза» (рис. 4), пастозностью мягких тканей, нестабильностью гемодинамики, явлениями острой гипоксемии и гиперкапнии, не корригируемыми жесткими параметрами ИВЛ.

Лабораторные данные. Анализ лабораторных данных позволил констатировать изменения лабораторных показателей, которые уже принято считать типичными для пациентов данной категории. В частности, уровень D-димера был повышен у всех пациентов обеих групп без исключения (табл. 1). Диапазон значений этого показателя у пациентов с благоприятным исходом составил от 360 до 16 559 нг/мл, а с неблагоприятным – от 337 до 35 200 нг/мл. При этом различия между этими выделенными подгруппами по данному показателю оказались статистически незначимыми (1 181 нг/мл (4 984; 2 021) и 647 нг/мл (163; 9 239), $p = 0,715$). Кроме того, у всех исследуемых пациентов при поступлении в ОРИТ, независимо от последующего исхода, отмечено повышение уровня фибриногена (табл. 1), различия между подгруппами по этому показателю также оказались статистически незначимыми (4,4 г/л (4; 5,1) и 4,7 г/л (3,9; 4,9), $p = 0,647$). Тромбоцитопении у пациентов при поступлении в отделения интенсивной терапии не зафиксировано.



Рис. 4. Клинические проявления нарушений микроциркуляции:

А – микроскопическая картина сочетания участков капиллярного стаза и аваскулярных зон, движение крови в капиллярах отсутствует, капилляроскопический фон мутный;

Б – явления «мраморного цианоза» с микроскопической картиной капиллярного стаза

Fig. 4. Manifestations of microcirculation disorders:

А – the microscopy visualized the combination of capillary stasis and avascular zones, there is no blood flow in the capillaries, capillaroscopy background image is cloudy.

Б – the phenomenon of "marbled cyanosis" with microscopic signs of capillary stasis

Патоморфология. На аутопсии умерших больных, при макроскопии легких, выявлены следующие изменения: увеличение массы и объема легких; преимущественно диффузно-очагового уплотнения

ткани легких, вплоть до «резиновой» консистенции; резкое снижение воздушности (наиболее выраженное в нижних долях); пестрота ткани легкого за счет чередования обширных участков кровоизлияний и очагов бактериальной пневмонии.

В двух случаях отмечалась сохранная и повышенная воздушность ткани легких, преимущественно в области верхушек легких в сочетании с очагами геморрагических инфарктов в некротической стадии, без признаков ТЭЛА.

Единичными находками были макроскопически выявленные пристеночные и обтурирующие тромбы в просвете сосудов среднего калибра, абсцессы легкого, фибринозный плеврит.

В верхних долях легких морфологические изменения, как правило, характеризовались наличием в просвете альвеол десквамированных альвеолоцитов, макрофагов, внутриальвеолярным накоплением фибрина и отеком, формированием гиалиновых мембран неравномерной толщины и распространенностью до бронхиол, наблюдались интраальвеолярные кровоизлияния, выраженное полнокровие сосудов различного калибра, сладжи эритроцитов, утолщение межальвеолярных перегородок с неравномерной и различной степенью выраженности диффузной лимфоидной инфильтрации, дилатацией и полнокровием капилляров (рис. 5А). Наряду с этим, определялись периваскулярные и перибронхиальные кровоизлияния, смешанные эритроцитарные тромбы в мелких ветвях легочной артерии и легочных венах; в некоторых участках обнаружены признаки геморрагического инфаркта в стадии некроза.

В нижних долях, в большей части случаев в задних отделах, преобладали морфологические изменения, характерные для пролиферативной фазы воспаления, признаки патологической регенерации, выраженные дисциркуляторные нарушения, в меньшей степени альтеративно-экссудативные процессы. В просвете альвеол определялись десквамированные альвеолоциты с проявлениями цитопатического эффекта и формирование симпластов, плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия, гиперплазия пневмоцитов 2-го типа и бронхиолярного эпителия, организация фибрина, в интерстиции – отек и неравномерная умеренная диффузная лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация. В случаях с выявлением бактериальной инфекции в очагах пневмонии обнаружены признаки формирования абсцессов. В мелких сосудах определялись признаки выраженных дисциркуляторных расстройств, образование обтурирующих тромбов (рис. 5Б), в некоторых из них обнаружены проявления деструктивно-продуктивного васкулита.

Таким образом, при патолого-анатомических исследованиях умерших от COVID-19 пациентов в легких были выявлены признаки специфического диффузного альвеолярного повреждения в сочетании с выраженными изменениями в сосудистом русле, в отдельных случаях с проявлениями микро-

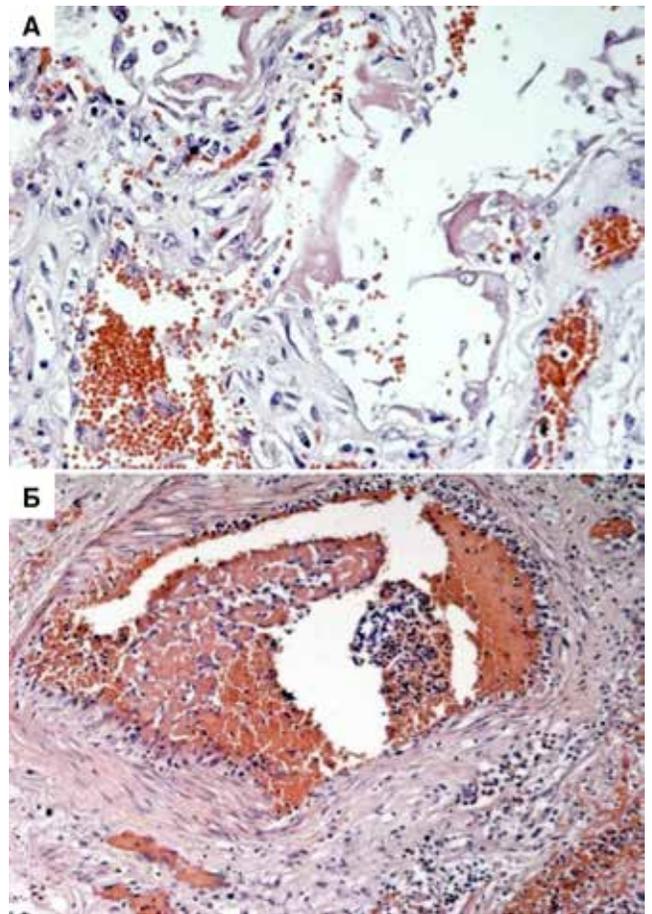


Рис. 5. Морфологические проявления нарушений микроциркуляции:

А – верхняя доля легкого. Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная фаза. Резкое полнокровие микроциркуляторного русла, сладжи эритроцитов с их лизисом. Гиалиновые мембраны, макрофаги и неизмененные эритроциты в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; Б – ткань легкого. Смешанный тромб в просвете вены. Стенка вены с явлениями деструктивно-продуктивного васкулита. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 5. Morphological signs of microcirculation disorders:

A – upper lobe of the lung. Diffuse alveolar damage, exudative phase. A sharp plethora of the microvasculature, sludges of erythrocytes with their lysis. Hyaline membranes, macrophages and unchanged erythrocytes in the alveolar lumen. Hematoxylin-eosin staining, ×200. B – lung tissue. Mixed thrombus in the vein lumen. The vein wall with manifestations of destructive-productive vasculitis. Hematoxylin-eosin staining, ×200

ангиопатии, возникновением альвеолярно-геморрагического синдрома.

Обсуждение

При развитии инфекционного процесса эндотелий играет важнейшую роль в формировании физиологических адаптационных процессов, регулирующих поток крови в регионы с повышенным метаболическим запросом и доступ клеток иммун-

ной защиты к очагу инфекции [6]. Известно, что дисфункция эндотелия при сепсисе может приводить к внутрисосудистому тромбозу, усилению воспалительного процесса и нарушению регионарного кровотока [5]. Как следствие, считается, что нарушение функции эндотелия является основным фактором, приводящим к органной недостаточности при сепсисе [18].

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о развитии микрососудистого тромбоза у пациентов с COVID-19. Это позволяет сделать предположение о том, что нарушение микроциркуляции вследствие тромбоза является важнейшим фактором, определяющим патогенез повреждения органов при данном заболевании [8, 22]. Тромбы в мелких сосудах малого круга кровообращения часто обнаруживают при патологоанатомическом исследовании больных COVID-19. M. Dolhnikoff et al. наблюдали различное количество мелких фибриновых тромбов в легочных артериолах, как в поврежденных областях, так и в более сохранной паренхиме легких в 8 из 10 случаев [14]. M. Ackermann et al. проводили исследование у семи умерших больных с COVID-19 и обнаружили распространенный тромбоз легочных сосудов [4]. S. E. Fox et al. наблюдали наличие тромбоза и микроангиопатии в малых сосудах легких при вскрытии 10 умерших пациентов [15]. L. Carsana et al. проанализировали образцы легочной ткани 38 умерших пациентов, помимо диффузного альвеолярного поражения, в 87% случаев они обнаружили фибриновые тромбы в мелких артериальных сосудах [9]. У умерших пациентов, включенных в представленное исследование, тоже определялись признаки дисциркуляторных расстройств, в отдельных случаях диагностировали тромбоз легочных артерий малого диаметра.

Сообщения о компрометации внелегочных микрососудов более противоречивы. В некоторых анатомо-патологических отчетах был обнаружен внелегочный микрососудистый тромбоз, но по данным, представленным в других публикациях, авторам не удалось выявить такие изменения [23, 26]. Основное ограничение этих исследований состоит в том, что вскрытие дает статическую информацию. Некоторые из этих изменений могут быть вторичными вследствие развития полиорганной недостаточности или ДВС-синдрома в терминальной фазе заболевания.

Для подтверждения возникновения микрососудистого тромбоза при тяжелой форме COVID-19 при отсутствии макродинамических нарушений и признаков развития множественной органной дисфункции мы решили провести прижизненную оценку микроциркуляции ногтевого ложа с помощью капилляроскопии. В связи с тем что клиническая оценка легочных капилляров является крайне сложной задачей, а изменения микроциркуляции могут носить диффузный характер, мы предполагали, что признаки системного микрососудистого

тромбоза при визуализации сосудов ногтевого ложа могут косвенно отражать и изменения в микрососудах легких.

Результатов исследований, полученных прижизненно с помощью сублингвальной микроскопии или микроскопии ногтевого ложа, в настоящее время представлено совсем немного. E. Damiani et al. в исследовании с использованием сублингвальной микроскопии отметили нарушения микроциркуляции у 12 пациентов с вирусной пневмонией COVID-19 [12]. Авторы выявили обратную зависимость между плотностью микрососудов в визуализированном поле и уровнем D-димера, на этом основании был сделан вывод, что данные визуальные изменения могли быть следствием развития микротромбоза.

Нарушения микроциркуляции обнаружены и у пациентов с ОРДС, вызванным вирусом гриппа А (H1N1). D. R. Salgado et al. с помощью сублингвальной микроскопии выявили микроскопические изменения (уменьшение количества перфузируемых капилляров, агрегация, изменения скорости кровотока), свидетельствующие о нарушении микроциркуляции [25].

Авторы исследования, в которое включено 27 пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, также выявили признаки нарушения микроциркуляции при проведении сублингвальной микроскопии, а именно: уменьшение доли перфузируемых сосудов, снижение скорости кровотока. Однако при этом обнаружено увеличение плотности капилляров. Последнюю находку авторы объяснили возможным увеличением ангиогенеза или индуцированным гипоксией рекрутированием капилляров [19].

У включенных в наше описательное исследование небольшой группы больных с COVID-19 диагностировали ОРДС средней и тяжелой степени тяжести. У всех пациентов отмечали высокий уровень D-димера, что является биохимическим свидетельством внутрисосудистого свертывания крови и повышенного фибринолиза. Несмотря на то что гемодинамические показатели на момент включения пациентов в исследование были стабильны, прижизненная визуализация микроциркуляторного русла позволила выявить объективные признаки нарушения микроциркуляции. Они проявлялись в уменьшении скорости кровотока в капиллярах, наличии микроагрегатов и уменьшении количества перфузируемых капилляров, а также в появлении аваскулярных зон. Нарушение микроциркуляции проявлялось также выраженной микрососудистой гетерогенностью. При этом доля капилляров с микроагрегатами в визуализируемом поле, а также скорость капиллярного кровотока, по-видимому, могут иметь диагностическое и прогностическое значение для реанимационных пациентов, так как эти аномалии могут способствовать развитию множественной органной недостаточности.

Полученные результаты подтвердили данные других авторов, свидетельствующие о нарушениях системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Проведенное исследование показало наличие тромбов (микроагрегатов) в микроциркуляции с момента начала госпитализации, при этом ни у одного из этих пациентов не было критериев развернутого ДВС-синдрома. Эта находка подтверждает, что микроваскулярный тромбоз является признаком тяжелого течения COVID-19. Сопоставляя данные о состоянии периферической микроциркуляции с результатами патолого-анатомического исследования можно констатировать, что микрососудистый тромбоз возникает системно и может поражать разные органы. Наверное, органы с высокой плотностью капилляров, такие как легкие, подвергаются наибольшему поражению. В целом, для оценки клинической значимости микрососудистого тромбоза при COVID-19 требуются дальнейшие исследования.

Мы понимаем, что малый размер выборки, оценка тканевой микроциркуляции только в области ногтевого ложа со сравнением получаемых значений с нормальными референтными при отсутствии группы контроля ограничивают информативность данного исследования. Тем не менее результаты работы подтверждают важность оценки микроциркуляторных расстройств и способов их преодоления для улучшения результатов лечения пациентов с COVID-19.

Вывод

Нарушение микроциркуляции (уменьшение скорости кровотока в капиллярах, наличие микроагрегатов и уменьшение количества перфузируемых капилляров в виде формирования аваскулярных зон) имеет место у всех пациентов с COVID-19 тяжелого течения.

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. Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Козлов И. Г., Кудлай Д. А., Продеус А. П., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. - Красноярск: Поликом, 2020. - 386 с. DOI: 10.17513/np.438.
2. 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. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
3. Фабрикантов О. Л., Проничкина М. М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. - 2018. - Т. 38, № 2. - С. 62-67. DOI: 10.15372/SSMJ20180210.
4. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 383. - P. 120-128. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
5. Aird W. C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // Blood. - 2003. - Vol. 101. - P. 3765-3777. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1887.
6. Bermejo-Martin J. F., Martin-Fernandez M., Lopez-Mestanza C. et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease) // J. Clin. Med. - 2018. - Vol. 7. - P. 1-15. DOI:10.3390/jcm7110400.
7. Bradley D. T., Johnston R., Chaudhry I. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. DOI: <https://DOI.org/10.1101/2020.04.17.20058545>.
8. Bray M. A., Sartain S. A., Gollamudi J. et al. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications // Transl. Res. - 2020. - Vol. 225. - P. 105-130. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.05.006.
9. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study // Lancet. Infect. Dis. - 2020. - DOI:10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
10. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A. M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // Crit. Care Resusc.: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine. - 2020. - Vol. 22, № 2. - P. 95-97. - PMID: 32294809.
11. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction // Front Physiol. - 2020. - Vol. 11. - P. 747. - DOI: 10.3389/fphys.2020.00747

REFERENCES

1. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikom Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438.
2. 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, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
3. Fabrikantov O.L., Pronichkina M.M. Capillaroscopy parameters of the nailfold microcirculation (review). *Sibirsky Nauchny Meditsinsky Journal*, 2018, vol. 38, no. 2, pp. 62-67. (In Russ.) doi: 10.15372/SSMJ20180210.
4. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, pp. 120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.
5. Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 2003, vol. 101, pp. 3765-3777. doi: 10.1182/blood-2002-06-1887.
6. Bermejo-Martin J.F., Martin-Fernandez M., Lopez-Mestanza C. et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J. Clin. Med.*, 2018, vol. 7, pp. 1-15. DOI:10.3390/jcm7110400.
7. Bradley D.T., Johnston R., Chaudhry I. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. doi: <https://DOI.org/10.1101/2020.04.17.20058545>.
8. Bray M.A., Sartain S.A., Gollamudi J. et al. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. *Transl. Res.*, 2020, vol. 225, pp. 105-130. doi: 10.1016/j.trsl.2020.05.006.
9. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet. Infect. Dis.*, 2020, doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
10. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A. M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc., Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 95-97. PMID: 32294809.
11. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol.*, 2020, vol. 11, pp. 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.

12. Damiani E., Carsetti A., Casarotta E. et al. Microvascular alterations in patients with SARS-CoV-2 severe pneumonia // *Ann. Intens. Care.* – 2020. – Vol. 10. – <https://DOI.org/10.1186/s13613-020-00680-w>.
13. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review // *J. Clin. Pathol.* – 2020. – P. 1–8. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
14. Dolhnikoff 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. – PDOI:10.1111/jth.14844.
15. Fox S., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // *Lancet. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 681–686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
16. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? // *Intens. Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1099–1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2.
17. Hern S., Mortimer P.S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1999. – Vol. 24. – P. 473–478. PMID: 10606953. DOI: 10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
18. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T. et al. The endothelium in sepsis // *Shock.* – 2016. – Vol. 45. – P. 259–270. DOI: 10.1097 / SHK. 0000000000000473
19. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia // *J. Crit. Care.* – 2021. – Vol. 61. – P. 73–75. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002.
20. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARSCoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
21. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 27–34. – DOI: 10.3233/CH-200895.
22. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-related thromboinflammatory status: microclots and beyond (editorial) // *General Reanimatology.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 14–15. <https://DOI.org/10.15360/1813-9779-2020-3-0-2>.
23. Nunes Duarte-Neto A., de Almeida Monteiro R.A., da Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 77. – P. 186–197. – DOI: 10.1111 / his. 14160.
24. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? // *Lancet.* – 2020. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
25. Salgado D.R., Ortiz J.A., Favory R. et al. Microcirculatory abnormalities in patients with severe influenza A (H1N1) infection // *Can. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 57, № 10. – P. 940–946. DOI: 10.1007/s12630-010-9365-6.
26. Schaller T., Hirschtbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19 // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 24. – P. 2518–2520. DOI: 10.1001/jama. 2020. 8907.
27. 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.
28. Wevers B.A., van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis // *Future Virol.* – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 145–161. DOI: 10.2217/fvl.10.4.
12. Damiani E., Carsetti A., Casarotta E. et al. Microvascular alterations in patients with SARS-CoV-2 severe pneumonia. *Ann. Intens. Care*, 2020, vol. 10, <https://DOI.org/10.1186/s13613-020-00680-w>.
13. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.*, 2020, pp. 1-8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206995. PMID: 32817204 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
14. Dolhnikoff 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. PDOI:10.1111/jth.14844.
15. Fox S., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet. Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 7, pp. 681-686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
16. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
17. Hern S., Mortimer P.S. Visualization of dermal blood vessels – capillaroscopy. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999, vol. 24, pp. 473-478. PMID: 10606953. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00537.x.
18. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T. et al. The endothelium in sepsis. *Shock*, 2016, vol. 45, pp. 259-270. doi: 10.1097 / SHK. 0000000000000473.
19. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J. Crit. Care*, 2021, vol. 61, pp. 73-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002.
20. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARSCoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
21. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 27-34. doi: 10.3233/CH-200895.
22. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-related thromboinflammatory status: microclots and beyond (editorial). *General Reanimatology*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 14-15. <https://DOI.org/10.15360/1813-9779-2020-3-0-2>.
23. Nunes Duarte-Neto A., de Almeida Monteiro R.A., da Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*, 2020, vol. 77, pp. 186-197. doi: 10.1111 / his. 14160.
24. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
25. Salgado D.R., Ortiz J.A., Favory R. et al. Microcirculatory abnormalities in patients with severe influenza A (H1N1) infection. *Can. J. Anaesth.*, 2010, vol. 57, no. 10, pp. 940-946. doi: 10.1007/s12630-010-9365-6.
26. Schaller T., Hirschtbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 24, pp. 2518-2520. doi: 10.1001/jama. 2020. 8907.
27. 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.
28. Wevers B.A., van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol.*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 145-161. doi: 10.2217/fvl.10.4.

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.
Тел.: 8 (812) 338–60–77.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022
Phone: +7 (812) 338–60–77.

Полушин Юрий Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, проректор по научной работе, главный редактор журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии».

Храпов Кирилл Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

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

Вартанова Ирина Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ivartanova@mail.ru

Ладожская-Гапенко Екатерина Евгеньевна

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, младший научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ulfkote@mail.ru

Фионик Анатолий Михайлович

кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением, доцент кафедры патологической анатомии.
Тел.: 8 (812) 338–70–03.
E-mail: kaf.patanat@spb-gmu.ru

Данилова Дарья Михайловна

врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения консультативно-диагностической группы для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.
E-mail: nenastoyashayafeya@gmail.com

Yury S. Polushin

Doctor of Medical Sciences, Professor, RAS Academician, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Vice Rector for Research, Editor-in-Chief of the Journal of Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head Researcher of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: khrapov.kirill@mail.ru

Irina V. Shlyk

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

Irina V. Vartanova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: ivartanova@mail.ru

Ekaterina E. Ladozhskaya-Gapeenko

Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 2, Junior Researcher of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: ulfkote@mail.ru

Anatoly M. Fionik

Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathological Anatomy Department, Associate Professor of Pathological Anatomy Department.
Phone: +7 (812) 338–70–03.
Email: kaf.patanat@spb-gmu.ru

Darya M. Danilova

Pathologist of Pathological Anatomical Department of Consulting and Diagnosis Group for Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection.
Email: nenastoyashayafeya@gmail.com



Тромбоэмболические осложнения при заболевании COVID-19, коротко об изменениях в рекомендациях

А. ЛАВРЕНТЬЕВА¹, С. ТСОТСОЛИС²

¹Больница Папаниколау, Салоники, Греция

²Университет Аристотеля, Салоники, Греция

РЕЗЮМЕ

Роль коагулопатии при тяжелой новой коронавирусной инфекции еще предстоит выяснить. Механизмы коагулопатии можно суммировать по двум основным направлениям: пути, обусловленные воспалением, и пути, связанные со специфическими вирусами. Частота тромбоэмболических событий высока, при этом тромбоэмболия легочной артерии является наиболее частым тромбоэмболическим осложнением. Низкомолекулярный гепарин считается основным профилактическим и терапевтическим средством у пациентов с COVID-19. Лечение тромбоэмболических осложнений следует начинать без промедления во всех случаях с определенным или клинически подозреваемым диагнозом, подтвержденным или нет определенными диагностическими методами.

В обзоре рассмотрены: механизмы развития коагулопатии при COVID-19, в том числе связанные непосредственно с действием вируса; диагностическая значимость биохимических маркеров и тромбоэластографии; частота встречающихся тромбоэмболических событий; подходы к профилактике и лечению связанной с COVID-19 коагулопатией.

Ключевые слова: тромбоэмболизм, COVID-19, венозный тромбоз, коагулопатия, лечение коагулопатии

Для цитирования: Лаврентьева А., Тсотсолис С. Тромбоэмболические осложнения при заболевании COVID-19, коротко об изменениях в рекомендациях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 37-46. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-37-46

Thromboembolic complications in COVID-19 disease, a brief update

A. LAVRENTIEVA¹, S. TSOTSOLIS²

¹Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

²Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

The role of coagulopathy in severe novel coronavirus infection remains to be clarified. Coagulopathy mechanisms can be summarised in two main pathways: inflammation-related and specific-virus related pathways. The incidence of thromboembolic events is high with pulmonary embolism being the most frequent thromboembolic complication. Low molecular weight heparin is considered the main prophylactic and therapeutic option in patients with COVID-19. Treatment of thromboembolic complications should be started without delay in all cases with certain or clinically suspected diagnosis, whether confirmed or not with specific diagnostic methods.

The article reviews the following: mechanisms of development of coagulopathy in COVID-19 including those directly related to the action of the virus, the diagnostic value of biochemical markers and thromboelastography, the incidence of thromboembolic events, and approaches to the prevention and treatment of COVID-19-associated coagulopathy.

Key words: thromboembolism, COVID-19, venous thrombosis, coagulopathy, coagulopathy treatment

For citations: Lavrentieva A., Tsotsolis S. Thromboembolic complications in COVID-19 disease, a brief update. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 37-46. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-37-46

Для корреспонденции:
Лаврентьева Афина
E-mail: alavrenti@gmail.com

Correspondence:
Lavrentieva Athina
Email: alavrenti@gmail.com

Patients with coronavirus infection are prone to developing thrombotic complications such as pulmonary embolism (PE), deep vein thrombosis (DVT) and arterial thrombosis. This review analyzes the complex mechanisms of COVID-19 (coronavirus disease 2019) infection-associated coagulopathy, summarizes the incidence of venous thromboembolic events (venous thromboembolism, VTE), and discusses prophylaxis issues and therapeutic interventions in critically ill patients with COVID-19 infection and venous thromboembolic disease.

Mechanisms of coagulation dysfunction in COVID-19

The activation of inflammation and coagulation pathways constitutes a key element of COVID-19 infection pathophysiology and clinical presentation. Initially, this response appears to be part of the adaptive innate host defence mechanism in order to limit spread of the virus pathogen [1]. However, excessive

activation of the inflammation and coagulation cascade is detrimental and shown to be associated with increased morbidity and mortality [52, 53]. In general, the three components of Virchow's triad, comprised of endothelial injury, stasis/low blood flow and hypercoagulable state, represent three major qualities in physiology that explain the higher risk of thrombosis in severe COVID-19 patients [54].

Different specific mechanisms are possibly involved in the pathogenesis of coagulation dysfunction in patients with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) infection [17]. These mechanisms could be briefly summarized in the following two main pathways: 1) inflammatory reaction-related pathways, 2) specific virus-related pathways.

1. Inflammatory reaction induced pathway includes the following pathophysiologic features

a. Release of the acute phase mediators of systemic inflammatory response

Invasion of SARS-CoV-2 in the lung causes a damage of both epithelial and endothelial cells leading to high levels of pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α – TNF α) [56, 62]. The elevated levels of pro-inflammatory cytokines induced by coronavirus infection and the activation of the innate immune system constitute the so-called “cytokine release syndrome” and seem to be related to the most severe clinical manifestations of the disease [15, 33].

The enhanced cytokine production during virus infection stimulates procoagulant reactions, with increased tissue factor expression, a key initiator of the activation of coagulation cascade [6]. Proinflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1 β and IL-6 stimulate the expression of tissue factor on immune cells and initiates extrinsic coagulation cascade activation. Results from clinical trials in sepsis with drugs targeting these pathways, showed that IL-6 rather than TNF seems to be the most important mediator for cytokine-induced coagulation activation [20]. Interleukin-6 is a multifunctional cytokine that is associated with the synthesis of other coagulation factors such as fibrinogen and factor VIII [49, 50]. IL-6 is believed to be linked to vascular endothelial growth factor (VEGF) expression on endothelial cells, inducing endothelial damage through transcriptional control mechanisms and further accelerating the prothrombotic reactions [7].

Data suggest that complement cascade activation as well as other acute phase components of the systemic inflammatory response could also mediate thrombotic microvascular injury in COVID-19 patients [3, 20, 30].

b. Release of von Willebrand factor containing ultra-large multimers

COVID-19-related proinflammatory cytokines cause direct endothelial injury resulting in ultralarge von Willebrand factor multimers (ULVWF) release from endothelial storage, the overexpression of tissue factor (TF) and the activation of platelets and neutrophils [52, 56, 62]. VWF containing ultra-large multimers has been shown to have the highest binding affinity to platelets, thus facilitating rapid platelet accumulation to sites of vascular injury and exposed subendothelial structures such as collagen [44]. VWF containing ultra-large multimers is also believed to be connected to the activation of coagulation and subsequent hypercoagulability state via TF/FVIIa pathway [39].

c. Suppression of fibrinolytic system and increase of procoagulant factors

Dysregulation of the fibrinolytic system is closely associated with multiple pathologic conditions, including inflammation, infection and thrombosis. Virus infection provokes suppression of the fibrinolytic system due to the decreased activity of urokinase-type plasminogen activator and increased release of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), which is the main modulator of the fibrinolytic system. PAI-1 is synthesized in endothelial cells and stored in platelets. Thrombin generation provoked by inflammation additionally trig-

gers the generation and release of PAI-1 from platelets leading to the suppressed fibrinolysis and pathological fibrin deposition [13, 23]. Hypercoagulation is further exacerbated by an imbalance between increased levels and activity of procoagulant factors (FV, FVIII, fibrinogen) and normal natural coagulation inhibitors (antithrombin III and proteins C) [2, 11, 19, 32].

2. Virus-specific pathway of coagulopathy in COVID-19 includes the following features

a. Direct endothelial injury

There is evidence of direct invasion of endothelial cells by coronavirus, potentially leading to cell injury [22, 28, 58]. Experimental data demonstrated that coronavirus can directly infect engineered human blood vessel cell organoids and human kidney cell organoids [35]. Post-mortem analysis of the transplanted kidney by electron microscopy revealed viral inclusion structures in endothelial cells in severe cases of SARS-CoV-2 [58]. Additionally, the injured endothelial cells can actively participate in pre-coagulation reactions. The rapid viral replication within endothelial cells may induce massive endothelial cell apoptosis causing the activation of the endothelial cell-dependent pathway of coagulation [48]. Although platelets can augment thrombin formation by endothelial cell-dependent reactions, endothelial cells damage alone can lead to formation of a cell-associated fibrin clot. The infected endothelial cell could provide an additional substrate for coagulation cascade initiation leading to fibrin formation.

b. Activation of the renin-angiotensin system

In addition to procoagulant and anticoagulant pathways dysregulation, there are data regarding the key role of renin-angiotensin system angiotensin-I-converting enzyme 2 (ACE2) receptor in pathophysiology of SARS-CoV-2 [15]. Spike surface glycoprotein of the coronavirus binds ACE2, an integral membrane receptor expressed in many mammal cells, inducing the virus-mediated decrease in ACE2 expression and activation of the renin-angiotensin system (RAS). This mechanism could play an important role in enhancing platelet adhesion and aggregation and reducing fibrinolytic activity [31, 57].

In summary, the following four major factors accelerate thrombus formation in COVID-19 infection.

1. Release of proinflammatory cytokines, mediators of inflammation and von Willebrand factor containing ultra-large multimers leads to the activation of coagulation cascade.
2. Release of plasminogen activator inhibitor-1 provokes suppression of the fibrinolytic system.
3. Activation of the renin-angiotensin system promotes platelets activation and aggregation.
4. Endothelial damage induced by inflammation and directs virus invasion further accelerates thrombus formation.

Markers of coagulation in COVID-19 infection

The most typical findings in patients with COVID-19 and coagulopathy include an increased D-dimer concentration, a relatively modest decrease in platelet count, and a prolongation of prothrombin time. Based

on the experience from published literature, monitoring PT, D-dimer and fibrinogen levels, platelet count are suggested to be helpful in monitoring and determining prognosis in COVID-19 patients requiring hospital admission.

Using the available evidence, the expert panel of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) suggests monitoring coagulopathy in patients with severe COVID-19 by measuring prothrombin time, platelet count, and D-dimer concentrations every 2–3 days [47, 54]. However, high fibrinogen and D-dimer levels is known to be associated both with the hypercoagulable and inflammatory states. It should be kept in mind that D-dimer levels could not accurately differentiate between the presence of thromboembolic events and high levels due to the critical illness state and activation of inflammatory reaction. Consequently, an increase in D-dimer level is not specific for venous thromboembolic events and is not sufficient to make the diagnosis of VTE [24].

Updated guidelines on antithrombotic therapy in patients with COVID-19 declared that in hospitalized patients with COVID-19, hematologic and coagulation parameters should be commonly measured, although there are currently insufficient data to guide management decisions [36].

There are currently insufficient data to recommend either for or against routine deep vein thrombosis screening in COVID-19 patients without signs or symptoms of VTE, regardless of the levels of their coagulation markers. Experts suggest the use of standard-of-care objective testing (i.e., CTPA (computed tomography pulmonary angiogram), V/Q (ventilation-perfusion) scan, MRI (magnetic resonance imaging) venography, Doppler ultrasonography) to diagnose VTE based on clinical index of suspicion. Routine screening for VTE using bedside Doppler ultrasonography of the lower extremities based on elevated D-dimer levels is not recommended [36, 47].

Thromboelastography findings in COVID-19 patients

Thromboelastography (TEG) is a point-of-care test designed to assess multiple aspects of overall clotting formation and dissolution in whole blood.

The most common thromboelastography (TEG) findings in patients with COVID-19 include shortened reaction time, indicating increased early thrombin burst, shortened clot formation time, indicating increased fibrin generation, increased maximum amplitude, consistent with greater clot strength, and reduced clot lysis at 30 minutes consistent with suppression of fibrinolysis [39].

A few recent studies have demonstrated the ability of thromboelastography to identify patients at increased risk for VTE in COVID-19 patients with conflicting results [37, 39, 45, 61]. A study of J. R. Mortus et al. [37] evaluated the association of thromboelastographic results with hypercoagulability among critically ill patients with coronavirus disease 2019. Ninety percent of patients demonstrated hypercoagulable TEG

findings associated with high incidence of thrombotic events (62%). A hypercoagulable innate TEG MA yielded 100% sensitivity and 100% negative predictive value for the occurrence of multiple thromboses. N. Salem et al. [45] observed a lower rate of hypercoagulable state using thromboelastography in critically ill patients with COVID-19 (30.8%). Additionally, the authors did not find a significant association between hypercoagulable state and thrombotic events. A study of E. Yuriditsky et al. [61] showed a significant proportion of critically ill patients with coronavirus disease who demonstrated hypercoagulable thromboelastography profiles (50%). Thirty-one percent of patients admitted to an ICU had thromboembolic events, however, the authors did not observe any association between thromboelastography variables and thromboembolic events in this cohort of patients.

Further studies are necessary in order to conclude a causal association between the thromboelastography variables and the prevalence of thrombotic complications in patients with coronavirus disease.

Differential diagnosis of COVID-19 associated coagulopathy

Many patients with severe COVID-19 present with coagulation abnormalities that mimic other systemic coagulopathies associated with severe infections, such as disseminated intravascular coagulation (DIC) or thrombotic microangiopathy. However, COVID-19-related systemic coagulopathy presents specific pattern, distinct from DIC and thrombotic microangiopathy [2, 9, 46]. In fact, most patients with COVID-19 would not be classified as having DIC according to the DIC score of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [14, 15, 18, 59]. Table 1 summarizes the main differences of clinical and laboratory features in patients with COVID-19, DIC and thrombotic microangiopathy.

Incidence of thromboembolic events

Coagulation system changes associated with COVID-19 suggest the presence of a hypercoagulable state which, together with endothelial injury, increases the risk of thromboembolic complications [40, 53]. In critically ill patients, the incidence of thromboembolic complications ranges from 5% to 15%; initial cohort studies show that the incidence of thromboembolic complications in patients with COVID-19 is as high as 21–69% [16, 21, 27, 34, 38, 41]. A study of F. A. Klok et al. [16] evaluated the incidence of the composite outcome of symptomatic acute pulmonary embolism, deep-vein thrombosis, ischemic stroke, myocardial infarction or systemic arterial embolism in 184 ICU patients with proven COVID-19 pneumonia; all patients received at least standard doses thromboprophylaxis. The cumulative incidence of thrombotic complications in ICU patients with COVID-19 infections was remarkably high (31%, 95% CI 20–41). CTPA and/or ultrasonography confirmed VTE in 27% and arterial thrombotic events in 3.7%. PE was the most frequent thrombotic complication (81%). Age and coagulopathy, defined as spontaneous prolongation of

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики COVID-19, ДВС и тромботической микроангиопатии

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19, DIC and thrombotic microangiopathy

Clinical and laboratory characteristics	COVID-19	DIC	Thrombotic microangiopathies
Platelets consumption	Rare, mild	Frequent, profound increase	Frequent, profound
Fibrinogen levels	Upper limits of normal	Decrease	Normal
D-dimer concentrations	Profound increase	Profound or mild increase	Mild increase
International normalized ratio (INR)	Mild increase	Profound increase	Normal/mild increase
PTT	Mild increase	Profound increase	Normal/mild increase
Plasminogen activators, (u-PA and t-PA)	Profound increase	Increase in early phase, decrease thereafter	Increase
PAI-1	Increase	Increase	Increase
Natural anticoagulants	Mild decrease	Profound decrease	Normal
Lactate dehydrogenase (LDH)	Mild increase	Mild increase	Profound increase
Ferritin concentrations	Profound increase	Frequent Increase	High concentrations
Ultra-large von Willebrand factor multimers	Increase	Increase	Profound increase
ADAMTS13 concentrations	No data	Decrease	Profound decrease (< 10%) in TTP
C-Reactive protein	Profound increase	Profound increase	Increase
Hemolysis	Rare	Rare	Frequent, profound
Schistocytes	Rare	Frequent	Frequent, profound
Hypercytokinaemia	Profound	Frequent	Rare
Bleeding complications	Rare	Frequent	Frequent

Abbreviations: **DIC:** disseminated Intravascular Coagulation, **INR:** international normalized ratio, **PTT:** partial thromboplastin time, **PAI-1:** plasminogen activator inhibitor-1, **ADAMTS13 zinc-protease:** a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, **TTP:** thrombotic thrombocytopenic purpura, **u-PA** and **t-PA:** plasminogen activators urokinase-type (u-PA) and tissue-type (t-PA)

the prothrombin time > 3 s or activated partial thromboplastin time > 5 s were independent predictors of thrombotic complications.

R.A. Trigonis et al. [55] analysed data of 45 intubated patients with COVID-19 who underwent ultrasound evaluation to identify DVT and revealed the overall incidence of DVT 19 of 45 patients (42.2%) with all noted findings being lower extremity DVT. The authors found that all patients with DVTs received prophylactic regimens consisting of both LMWH and unfractionated heparin and there was no relationship between different prophylactic anticoagulation treatment and diagnosis of DVT.

C. Lodigiani et al. [27] studied data of 388 consecutive symptomatic patients (16% requiring intensive care) with proven COVID-19 admitted to a university hospital in Milan, Italy. The primary outcome includes thromboembolic complication (venous thromboembolism, ischemic stroke, and acute coronary syndrome). Thromboprophylaxis was used in all of ICU patients and 75% of patients admitted to the general wards. Thromboembolic events occurred in 28 patients, corresponding to a cumulative rate of 21% (27.6% ICU, 6.6% general ward). Diagnosis of venous thromboembolism was confirmed in 36% of all patients tested with VTE imaging tests and pulmonary embolism was confirmed in 33% of patients who underwent CTPA.

P. Demelo-Rodríguez et al. in a prospective study including 156 consecutive patients hospitalized in non-intensive care units with diagnosis of COVID-19

pneumonia and D-dimer levels > 1,000 ng/ml, screened for asymptomatic DVT with compression ultrasound (CUS) [8]. Doppler imaging test was positive for DVT in 23 patients (14.7%), of whom seven patients (4.5%) had bilateral distal DVT. Patients with DVT had higher median D-dimer levels: 4,527 ng/ml vs 2,050 ng/ml; $p < 0.001$. D-dimer levels > 1,570 ng/ml were associated with asymptomatic DVT (OR 9.1; 95% CI 1.1–70.1).

A prospective cohort study, including patients referred to 4 intensive care units (ICUs) of a French tertiary hospital referred to a high number of patients with COVID-19 ARDS developing life-threatening thrombotic complications, essentially pulmonary embolisms (16.7%), despite the use of prophylactic or therapeutic anticoagulation treatment [11]. Comparison with non-COVID-19 ARDS patients ($n = 145$) showed that COVID-19 ARDS patients ($n = 77$) developed significantly more thrombotic complications, mainly pulmonary embolism (11.7 vs. 2.1%, $p < 0.008$).

A systematic review and meta-analysis of K. Boonyawat et al. [5] evaluated the incidence of incidence of venous thromboembolic events in patients with COVID-19. The authors analysed data from 36 studies and found that critically ill patients requiring ICU admission had a higher incidence of VTE (28%) than those in a non-ICU setting (10%), additionally studies that incorporated the screening protocols had higher incidence of venous thromboembolic events. The post hoc subgroup analysis revealed that studies from the Netherlands and France had a

higher pooled incidence of PE ranging from 17 to 27%, whereas the studies from Italy and UK reported lower incidence of PE, ranging from 3 to 7%. Among the imaging studies which reported PE events detected by CTPA or DVT detected by CUS, the incidences of PE and DVT were 26 and 33%, respectively. The differences between studies could be explained by several confounding factors, such as different diagnostic approach, divergences in performing imaging tests and CTPA. The indications for CTPA were varied between studies. Most studies performed CTPA based on clinical suspicion, whereas some studies based on a high D-dimer level or only in patients with DVT. Several studies did not mention performing CTPA or did not mention the indication for CTPA, which could underestimate the incidence of PE. In twelve studies with no leg compression ultrasound screening (CUS), the incidence of DVT was 6% (95% CI 4–9%), whereas in nine studies with CUS screening, the incidence of DVT was 32% (95% CI 18–45%).

Management of COVID-19 associated coagulopathy

Prophylactic anticoagulation

An early study of Tang et al. evaluated coagulation status, medications, and outcome in 449 patients with severe COVID-19, 99 of them receiving heparin (mainly with low molecular weight heparin) for prophylactic anticoagulation. Anticoagulant therapy appears to be associated with better prognosis in severe COVID-19 patients presenting coagulopathy, especially those with markedly elevated D-dimer (> 6-fold of upper limit of normal). Interestingly, the incidence of hemorrhagic complications in patients with COVID-19, even in those with severe coagulopathy, appear to be low [51].

In view of the hypercoagulable state of patients with severe COVID-19, and the potential increased risk of thrombosis, experts suggest that in all patients who require hospital admission with COVID-19 infection prophylactic treatment with low molecular weight heparin (LMWH) should be considered in the absence of any medical contraindications such as active bleeding and low platelet count (less than $25 \times 10^9/L$); while monitoring is advised in patients with severe impairment of renal function [47, 54].

Guidelines from the American College of Chest Physicians (ACCP) [36] suggest prophylaxis with LMWH or fondaparinux instead of unfractionated heparin or direct oral anticoagulants (DOACs) for all hospitalized patients with COVID-19 in the absence of contraindications. Once-daily injectable LMWH and fondaparinux, are preferred to unfractionated heparin (2–3 times per day), because of the lower exposure of clinicians to infected patients and lower incidence of heparin-induced thrombocytopenia. Additionally, LMWH has been shown to have anti-inflammatory properties which may be an added benefit in COVID-19 infection where proinflammatory cytokines are markedly raised [42].

If LMWH is not available, unfractionated heparin could be used, although this requires more frequent

injections; an alternative is fondaparinux, but whether this drug has the postulated anti-inflammatory benefits of heparin is unclear and data on the use of fondaparinux are scarce. Additionally, concerns were raised about relatively longer half-life and reversibility of fondaparinux compared to LMWHs [36, 47].

Both LMWH and fondaparinux are preferred to direct oral anticoagulants (DOACs) because of possible interactions of DOACs with immunosuppressant, antiviral and other experimental drugs used for treatment of COVID-19 [36, 47].

It is still debated if the use of standard prophylactic anticoagulation dosing is sufficient in patients with increased disease severity as well as in patients requiring ICU admission, given the high VTE incidence despite standard thromboprophylaxis [4, 26, 29]. Although higher dose of LMWHs has been proposed for prophylaxis in critically ill patients with COVID-19, the experts suggest standard-dose LMWH based on the absence of clinical trial data on this issue [47]. The ACCP states that patients with severe COVID-19 might need higher-dose thromboprophylaxis than routinely given because of their hypercoagulable state [47]. However, experts highlight that benefit-to-risk ratio remains to be addressed in prospective trials, before adopting an aggressive anticoagulation approach.

The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) [47] suggests that half-therapeutic-dose LMWH be considered for prophylaxis in high-risk patients with COVID-19, and that a higher dose be considered in patients with obesity; however, optimal prophylactic therapy remains unclear. Probably, a more aggressive thromboprophylaxis using LMWH or UFH could be considered on an individual basis, especially in patients with multiple risk factors for thromboembolism such as obesity, cancer, personal history of venous thromboembolism [25, 36].

Prophylactic anticoagulation in specific clinical scenarios

a. Genetic risk factors and prophylaxis in specific ethnic populations

Data suggest that the incidence of venous thromboembolism is higher in Caucasian population in comparison to Chinese population [12, 21, 43]. Conversely, risk of thromboembolic complications is higher in American-African population compare to Caucasian individuals [10, 60]. Because the evidence suggests that the prevalence and genetic risk factors of VTE vary significantly among ethnic populations, and the incidence of VTE in Asian populations is low (21–29 cases per 100,000 individuals per year), a higher dose of LMWH might be considered in non-Asian patients with severe COVID-19 [51].

b. Chronic anticoagulant or antiplatelet therapy

Hospitalized patients with COVID-19 who are taking anticoagulant or antiplatelet therapy for underlying medical conditions should continue their treatment unless significant bleeding develops, or other contraindications are present [36].

Therapeutic measures

Current guidelines suggest for hospitalized COVID-19 patients who experience sudden deterioration of pulmonary, cardiac, or neurological function, rapid increase of oxygenation requirements, rapid development of right heart failure, and/or shock in combination with high D-dimer levels, thromboembolic disease should be part of the differential diagnosis [36, 47].

In patients with COVID-19 and acute PE with cardiopulmonary deterioration (progressive increase in heart rate, decrease in systolic BP, increase in jugular venous pressure, worsening gas exchange, clinical signs of shock i.e. cold sweaty skin, reduced urine output, confusion, progressive right heart dysfunction on echocardiography, or increase in cardiac biomarkers)

after initiation of anticoagulant therapy who have not yet developed hypotension and who have a low risk of bleeding, experts suggest systemic thrombolytic therapy in favour of no therapy [36].

In patients with a strong clinical suspicion of thromboembolic complications in whom no objective diagnosis can be obtained due to practical difficulties to perform the diagnostic tests in unstable patients, or due to the limited access to contrast-enhanced CT, therapeutic anticoagulation could be initiated, particularly in the absence of contraindications for anticoagulation treatment [36, 47].

Current recommendations on thromboprophylaxis and VTE treatment in hospitalized COVID-19 patients based on ACCM and ISTH guidelines [4, 36, 47] are presented in table 2.

Таблица 2. Текущие рекомендации по ведению ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19

Table 2. Current recommendations on VTE management in hospitalized COVID-19 patients

Recommendations	American College of Chest Physician (ACCP)	Committee of the International society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
Prophylaxis, hospitalized, non-critically ill patients	Use of anticoagulant thromboprophylaxis over no anticoagulant thromboprophylaxis (in the absence of a contraindication) (Suggestion)	Use of anticoagulant thromboprophylaxis over no anticoagulant thromboprophylaxis (in the absence of contraindications)
Anticoagulant thromboprophylaxis, critically ill patients/ sick ICU hospitalized COVID-19 patients	Use of thromboprophylaxis over no anticoagulant thromboprophylaxis (in the absence of contraindications) (Recommendation)	Routine thromboprophylaxis with prophylactic-dose UFH or LMWH should be used after careful assessment of bleeding risk
Choice of anticoagulant for thromboprophylaxis in critically ill or acutely ill hospitalized patients	Thromboprophylaxis with LMWH or fondaparinux over thromboprophylaxis with UFH. (Suggestion) Thromboprophylaxis with LMWH, fondaparinux or UFH over thromboprophylaxis with a DOAC (Recommendation)	Thromboprophylaxis with either UFH or LMWH or fondaparinux over DOACs unless there are absolute contraindications
Prophylactic dose in critically ill or acutely ill hospitalized patients	Standard dose anticoagulant thromboprophylaxis over intermediate or increased weight-based dosing) or full treatment dosing, per existing guidelines (Recommendation)	Thromboprophylaxis with prophylactic-dose UFH or LMWH should be used after careful assessment of bleed risk. Intermediate-dose LMWH can also be considered in high risk patients. Patients with obesity should be considered for a 50% increase in the dose of thromboprophylaxis
Duration of VTE prophylaxis for hospitalized COVID-19 patients	No recommendations	Extended post-discharge thromboprophylaxis should be considered for all hospitalized patients with COVID-19 that meet high VTE risk criteria. The duration of post-discharge thromboprophylaxis can be approximately 14 days at least. Either LMWH or a DOAC (i.e., rivaroxaban or betrixaban) can be used for extended duration thromboprophylaxis
Anticoagulant treatment, critically ill COVID-19 patients with proximal DVT or PE, anticoagulant drug choice	Use of parenteral over oral anticoagulant therapy. Use of LMWH or fondaparinux over UFH (Suggestion)	LMWH in the inpatient setting and DOACs in the post-hospital discharge setting. A change of anticoagulant regimen (i.e., from prophylactic or intermediate dose to treatment dose regimen) can be considered in patients without established VTE but deteriorating pulmonary status or ARDS
Anticoagulant treatment, duration	Anticoagulation therapy for a minimum duration of three months for COVID 19 patients with proximal DVT or PE (Recommendation)	The duration of treatment should be at least three months
Treatment, thrombolytic therapy	No systemic thrombolytic therapy in most patients with COVID-19 and acute, objectively confirmed PE not associated with hypotension (Recommendation)	No recommendations
Treatment, thrombolytic therapy	Use of systemically administered thrombolytics over no such therapy in patients with COVID-19 and both acute, objectively confirmed PE and hypotension (systolic BP < 90 mm Hg) with cardiopulmonary deterioration or signs of shock due to PE, who are not at high risk of bleeding (Suggestion)	No recommendations

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

Recommendations	American College of Chest Physician (ACCP)	Committee of the International society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
Thrombolysis in patients with high clinical suspicion and not obtainable imaging	Thrombolysis may be considered in select patients when cardiac arrest is suspected to be caused by PE and imaging is not obtainable (Suggestion)	No recommendations

Abbreviations: **LMWH**: low-molecular-weight heparin; **UFH**: unfractionated heparin, **DOAC**: direct oral anticoagulant, **DVT**: deep venous thrombosis, **PE**: pulmonary Embolism

Conclusion

It is still challenging to establish the association between the perplexed concepts of COVID-19 induced immune response, inflammatory reaction, endothelial injury

and coagulopathy. In practice, however, the high incidence, as well as the complex nature and severity of thrombotic events occurring in critically ill patients with COVID-19 disease emphasize the pivotal role of coagulation-targeted laboratory monitoring and therapeutic management.

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

- Antoniak S., Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection // *Blood*. - 2014. - Vol. 24, № 123. - P. 2605–2613. doi: 10.1182/blood-2013-09-526277.
- Bayer G., von Tokarski F., Thoreau B. et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2019. - Vol. 14, № 4. - P. 557–566. doi: 10.2215/CJN. 11470918.
- Begbie M., Notley C., Tinlin S. et al. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP // *Thromb. Haemost.* - 2000. - Vol. 84, № 2. - P. 216–222. PMID: 10959692.
- Beun R., Kusadasi N., Sikma M. et al. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2 // *Int. J. Lab. Hematol.* - 2020. - Vol. 42, Suppl. 1. - P. 19–20. https://doi.org/10.1111/ijlh.13230.
- Boonyawat K., Chantrathammachart P., Numthavaj P. et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Thromb. J.* - 2020. - Vol. 18, № 1. - P. 34. doi: 10.1186 / s12959-020-00248-5.
- Campbell C. M., Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19-related systemic thrombosis? // *Circulation*. - 2020. - Vol. 141, № 22. - P. 1739–1741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419.
- Cohen T., Nahari D., Cerem L. W. et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Chem.* - 1996. - Vol. 12, № 271 (2). - P. 736–741. doi: 10.1074/jbc.271.2.736.
- Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels // *Thromb. Res.* - 2020. - Vol. 192. - P. 23–26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
- Erickson Y. O., Samia N. I., Bedell B. et al. Elevated procalcitonin and c-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients // *J. Clin. Apheresis*. - 2009. - Vol. 24, № 4. - P. 150–154. doi: 10.1002/jca. 20205.
- Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C. et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients // *Br. J. Haematol.* - 2020. - Vol. 189, № 6. - P. 1044–1049. doi: 10.1111/bjh. 16749.
- 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. 46, № 6. - P. 1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-X.
- Huang D., Wong E., Zuo M.-L. et al. Risk of venous thromboembolism in Chinese pregnant women: Hong Kong venous thromboembolism study // *Blood Res.* - 2019. - Vol. 54, № 3. - P. 175–180. doi: 10.5045/br.2019.54.3.175.
- Huebner B. R., Moore E. E., Moore H. B. et al. Thrombin provokes degranulation of platelet α-granules leading to the release of active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) // *Shock Augusta Ga.* - 2018. - Vol. 50, № 6. - P. 671–676. doi: 10.1097/SHK.0000000000001089.
- Antoniak S., Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood*, 2014, vol. 24, no. 123, pp. 2605–2613. doi: 10.1182/blood-2013-09-526277.
- Bayer G., von Tokarski F., Thoreau B. et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 557–566. doi: 10.2215/CJN. 11470918.
- Begbie M., Notley C., Tinlin S. et al. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb. Haemost.*, 2000, vol. 84, no. 2, pp. 216–222. PMID: 10959692.
- Beun R., Kusadasi N., Sikma M. et al. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2020, vol. 42, suppl. 1, pp. 19–20. https://doi.org/10.1111/ijlh.13230.
- Boonyawat K., Chantrathammachart P., Numthavaj P. et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. J.*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 34. doi: 10.1186 / s12959-020-00248-5.
- Campbell C.M., Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19-related systemic thrombosis? *Circulation*, 2020, vol. 141, no. 22, pp. 1739–1741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419.
- Cohen T., Nahari D., Cerem L.W. et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J. Biol. Chem.*, 1996, vol. 12, no. 271 (2), pp. 736–741. doi: 10.1074/jbc.271.2.736.
- Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb. Res.*, 2020, vol. 192, pp. 23–26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
- Erickson Y.O., Samia N.I., Bedell B. et al. Elevated procalcitonin and c-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients. *J. Clin. Apheresis*, 2009, vol. 24, no. 4, pp. 150–154. doi: 10.1002/jca. 20205.
- Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C. et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 189, no. 6, pp. 1044–1049. doi: 10.1111/bjh. 16749.
- 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. 46, no. 6, pp. 1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-X.
- Huang D., Wong E., Zuo M.L. et al. Risk of venous thromboembolism in Chinese pregnant women: Hong Kong venous thromboembolism study. *Blood Res.*, 2019, vol. 54, no. 3, pp. 175–180. doi: 10.5045/br.2019.54.3.175.
- Huebner B.R., Moore E.E., Moore H.B. et al. Thrombin provokes degranulation of platelet α-granules leading to the release of active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Shock Augusta Ga.*, 2018, vol. 50, no. 6, pp. 671–676. doi: 10.1097/SHK.0000000000001089.

14. Iba T, Levy J.H., Levi M. et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 // *Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 48, № 9. - P. 1358–1364. doi: 10.1097 / CCM.0000000000004458.
15. Joly B. S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19 // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 46, № 8. - P. 1603–1606. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1.
16. Klok F.A., Kruip M. J. H.A., van der Meer N. J.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. thromres. 2020. 04. 013.
17. Lazzaroni M. G., Piantoni S., Masneri S. et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system // *Blood Rev.* - 2020. - Vol. 24. - P. 100745. doi: 10.1101/2020.02.27.20027557.
18. Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation // *Blood.* - 2018. - Vol. 131, № 8. - P. 845–854. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096>.
19. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // *Lancet Haematol.* - 2020. - Vol. 7, № 6. - P. e438–e440. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
20. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis // *Thromb. Res.* - 2017. - Vol. 149. - P. 38–44. doi: 10.1016/j. thrombres. 2016.11. 007.
21. Liao S., Woulfe T., Hyder S. et al. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study // *J. Thromb. Haemost.* - 2014. - Vol. 12, № 2. - P. 214–219. doi: 10.1111/jth. 12464.
22. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur. Heart J.* - 2020. - Vol. 21, № 41 (32). - P. 3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
23. Lin H., Xu L., Yu S. et al. Therapeutics targeting the fibrinolytic system // *Exp. Mol. Med.* - 2020. - Vol. 52, № 3. - P. 367–379. doi: 10.1038/s12276-020-0397-x.
24. Lim W., Le Gal G., Bates S.M., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism // *Blood Adv.* - 2018. - Vol. 2, № 22. - P. 3226–3256. doi: 10.1182/bloodadvances. 2018024828.
25. Lim W., Meade M., Lauzier F. et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients // *Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 43, No 2. - P. 401–410. doi: 10.1097/CCM. 0000000000000713.
26. Llitjos J.-F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 7. - P. 1743–1746. doi: 10.1111/jth. 14869.
27. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb. Res.* - 2020. - Vol. 191. - P. 9–14. doi: 10.1016/j. thromres. 2020. 04. 024.
28. Lowenstein C. J., Solomon S. D. Severe COVID-19 is a microvascular disease // *Circulation.* - 2020. - Vol. 142, № 17. - P. 1609–1611. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA. 120. 050354.
29. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C. et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019 // *Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 48, № 9. - P. e783–e790. doi: 10.1097/CCM. 0000000000004466.
30. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases // *Transl. Res.* - 2020. - Vol. 220. - P. 1–13. doi: 10.1016/j. trsl.2020.04.007.
31. Marshall R. P. The pulmonary renin-angiotensin system // *Curr. Pharm. Des.* - 2003. - Vol. 9, № 9. - P. 715–722. DOI: 10.2174/1381612033455431.
32. Martín-Rojas R. M., Pérez-Rus G., Delgado-Pinos V. E. et al. COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system // *Eur. J. Haematol.* - 2020. - Vol. 105, № 6. - P. 741–750. <https://doi.org/10.1111/ejh.13501>.
33. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet Lond. Engl.* - 2020. - Vol. 28, № 395. - P. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30628-0.
34. Middeldorp 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.
35. Monteil V., Kwon H., Prado P. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 // *Cell.* - 2020. - Vol. 181, № 4. - P. 905–913. doi: 10.1016 / j. cell. 2020. 04.004.
36. Moores L. K., Tritschler T., Brosnahan S. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of vte in patients with coronavirus disease 2019 // *Chest.* - 2020. - Vol. 158, № 3. - P. 1143–1163. doi: 10.1016 / j. chest. 2020. 05.559.
14. Iba T, Levy J.H., Levi M. et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 9, pp. 1358–1364. doi: 10.1097 / CCM.0000000000004458.
15. Joly B. S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 8, pp. 1603–1606. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1.
16. Klok F.A., Kruip M. J.H.A., van der Meer N.J.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. thromres. 2020. 04. 013.
17. Lazzaroni M.G., Piantoni S., Masneri S. et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.*, 2020, vol. 24, pp. 100745. doi: 10.1101/2020.02.27.20027557.
18. Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*, 2018, vol. 131, no. 8, pp. 845–854. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096>.
19. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.*, 2020, vol. 7, no. 6, pp. e438–e440. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
20. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.*, 2017, vol. 149, pp. 38–44. doi: 10.1016/j. thrombres. 2016.11. 007.
21. Liao S., Woulfe T., Hyder S. et al. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study. *J. Thromb. Haemost.*, 2014, vol. 12, no. 2, pp. 214–219. doi: 10.1111/jth. 12464.
22. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.*, 2020, vol. 21, no. 41 (32), pp. 3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
23. Lin H., Xu L., Yu S. et al. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Exp. Mol. Med.*, 2020, vol. 52, no. 3, pp. 367–379. doi: 10.1038/s12276-020-0397-x.
24. Lim W., Le Gal G., Bates S.M., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.*, 2018, vol. 2, no. 22, pp. 3226–3256. doi: 10.1182/bloodadvances. 2018024828.
25. Lim W., Meade M., Lauzier F. et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 2, pp. 401–410. doi: 10.1097/CCM. 0000000000000713.
26. Llitjos J.-F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1743–1746. doi: 10.1111/jth. 14869.
27. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.*, 2020, vol. 191, pp. 9–14. doi: 10.1016/j. thromres. 2020. 04. 024.
28. Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation*, 2020, vol. 142, no. 17, pp. 1609–1611. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA. 120. 050354.
29. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C. et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 9, pp. e783–e790. doi: 10.1097/CCM. 0000000000004466.
30. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.*, 2020, vol. 220, pp. 1–13. doi: 10.1016/j. trsl.2020.04.007.
31. Marshall R.P. The pulmonary renin-angiotensin system. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, vol. 9, no. 9, pp. 715–722. doi: 10.2174/1381612033455431.
32. Martín-Rojas R.M., Pérez-Rus G., Delgado-Pinos V.E. et al. COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur. J. Haematol.*, 2020, vol. 105, no. 6, pp. 741–750. <https://doi.org/10.1111/ejh.13501>.
33. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond. Engl.*, 2020, vol. 28, no. 395, pp. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30628-0.
34. Middeldorp 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.
35. Monteil V., Kwon H., Prado P. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 4, pp. 905–913. doi: 10.1016 / j. cell. 2020. 04.004.
36. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of vte in patients with coronavirus disease 2019. *Chest*, 2020, vol. 158, no. 3, pp. 1143–1163. doi: 10.1016 / j. chest. 2020. 05.559.

37. Mortus J. R., Manek S. E., Brubaker L. S. et al. Thromboelastographic results and hypercoagulability syndrome in patients with coronavirus disease 2019 who are critically ill // *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2021 Jan 22]; 3 (6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275245/>
38. Obi A. T., Barnes G. D., Napolitano L. M. et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* - 2021. - Vol. 9, № 1. - P. 23–35. doi: 10.1016/j.jvs.2020.08.030.
39. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 7. - P. 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
40. Piazza G., Morrow D. A. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19 // *JAMA*. - 2020. - Vol. 324, № 24. - P. 2548–2549. doi:10.1001/jama.2020.23422.
41. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence // *Circulation*. - 2020. - Vol. 142, № 2. - P. 184–186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
42. Poterucha T. J., Libby P., Goldhaber S. Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? // *Thromb. Haemost.* 2017. - Vol. 117, № 3. - P. 437–444. doi: 10.1160 / TH16-08-0620.
43. Raskob G. E., Angchaisuksiri P., Blanco A. N. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2014. - Vol. 40, № 7. - P. 724–735. doi: 10.1161 / ATVBAHA. 114. 304488.
44. Reininger A. J. The function of ultra-large von Willebrand factor multimers in high shear flow controlled by ADAMTS13 // *Hamostaseologie*. - 2015. - Vol. 35, № 3. - P. 225–233. doi: 10.5482/HAMO-14-12-0077.
45. Salem N., Atallah B., El Nekidy W. S. et al. Thromboelastography findings in critically ill COVID-19 patients // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2020. - Vol. 4. - P. 1–5. doi: 10.1007/s11239-020-02300-7.
46. Schwameis M., Schörgenhofer C., Assinger A. et al. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP // *Thromb. Haemost.* - 2015. - Vol. 113, № 4. - P. 708–718. doi: 10.1160 / TH14-09-0731.
47. Spyropoulos A. C., Levy J. H., Ageno W. et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 8. - P. 1859–1865. <https://doi.org/10.1111/jth.14929>.
48. Stern D., Nawroth P., Handley D. et al. An endothelial cell-dependent pathway of coagulation // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1985. - Vol. 82, № 8. - P. 2523–2527. doi: 10.1073 / pnas. 82. 8.2523.
49. Stirling D., Hannant W. A., Ludlam C. A. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6 // *Thromb. Haemost.* - 1998. - Vol. 79, № 1. - P. 74–78. PMID: 9459327.
50. Stouthard J. M., Levi M., Hack C. E. et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans // *Thromb. Haemost.* 1996. - Vol. 76, № 5. - P. 738–742. PMID: 8950783.
51. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 5. - P. 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
52. 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. - P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
53. Tavazzi G., Cividari L., Caneva L. et al. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 46, No 6. - P. 1121–1123. doi: 10.1007/s00134-020-06040-3.
54. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. - Vol. 18, № 5. - P. 1023–1026. doi: 10.1111/JTH.14810.
55. Trigonis R. A., Holt D. B., Yuan R. et al. Incidence of venous thromboembolism in critically ill coronavirus disease 2019 Patients Receiving Prophylactic Anticoagulation // *Crit Care Med.* - 2020. - Vol. 48, № 9. - P. e805–808. doi: 10.1097/CCM.0000000000004472.
56. Tu W.-J., Cao J., Yu L. et al. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan // *Intens. Care Med.* - 2020. - Vol. 46, № 6. - P. 1117–1120. doi: 10.1007/s00134-020-06023-4.
57. Vaughan D. E. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis // *Am. J. Cardiol.* - 2001. - Vol. 87, № 8A. - P. 18C–24C. DOI: 10.1016/s0002-9149 (01)01509-0.
37. Mortus J.R., Manek S.E., Brubaker L.S. et al. Thromboelastographic results and hypercoagulability syndrome in patients with coronavirus disease 2019 who are critically ill. *JAMA Netw Open*, [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2021 Jan 22]; 3 (6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275245/>
38. Obi A.T., Barnes G.D., Napolitano L.M. et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 23–35. doi: 10.1016/j.jvs.2020.08.030.
39. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
40. Piazza G., Morrow D.A. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 24, pp. 2548–2549. doi:10.1001/jama.2020.23422.
41. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*, 2020, vol. 142, no. 2, pp. 184–186. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
42. Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb. Haemost.*, 2017, vol. 117, no. 3, pp. 437–444. doi: 10.1160 / TH16-08-0620.
43. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2014, vol. 40, no. 7, pp. 724–735. doi: 10.1161 / ATVBAHA. 114. 304488.
44. Reininger A.J. The function of ultra-large von Willebrand factor multimers in high shear flow controlled by ADAMTS13. *Hamostaseologie*, 2015, vol. 35, no. 3, pp. 225–233. doi: 10.5482/HAMO-14-12-0077.
45. Salem N., Atallah B., El Nekidy W.S. et al. Thromboelastography findings in critically ill COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2020, vol. 4, pp. 1–5. doi: 10.1007/s11239-020-02300-7.
46. Schwameis M., Schörgenhofer C., Assinger A. et al. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb. Haemost.*, 2015, vol. 113, no. 4, pp. 708–718. doi: 10.1160 / TH14-09-0731.
47. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W. et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 8, pp. 1859–1865. <https://doi.org/10.1111/jth.14929>.
48. Stern D., Nawroth P., Handley D. et al. An endothelial cell-dependent pathway of coagulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1985, vol. 82, no. 8, pp. 2523–2527. doi: 10.1073 / pnas. 82. 8.2523.
49. Stirling D., Hannant W.A., Ludlam C.A. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6. *Thromb. Haemost.*, 1998, vol. 79, no. 1, pp. 74–78. PMID: 9459327.
50. Stouthard J.M., Levi M., Hack C.E. et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb. Haemost.*, 1996, vol. 76, no. 5, pp. 738–742. PMID: 8950783.
51. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
52. 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.
53. Tavazzi G., Cividari L., Caneva L. et al. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1121–1123. doi: 10.1007/s00134-020-06040-3.
54. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 1023–1026. doi: 10.1111/JTH.14810.
55. Trigonis R.A., Holt D.B., Yuan R. et al. Incidence of venous thromboembolism in critically ill coronavirus disease 2019 Patients Receiving Prophylactic Anticoagulation. *Crit.Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 9, pp. e805–808. doi: 10.1097/CCM.0000000000004472.
56. Tu W.-J., Cao J., Yu L. et al. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intens. Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1117–1120. doi: 10.1007/s00134-020-06023-4.
57. Vaughan D.E. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am. J. Cardiol.*, 2001, vol. 87, no. 8A, pp. 18C–24C. doi: 10.1016/s0002-9149 (01)01509-0.

58. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet Lond. Engl.* - 2020. - Vol. 395 (10234). - P. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
59. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy // *Thromb. J.* - 2018. - Vol. 16, № 1. - P. 14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2.
60. White R. H., Keenan C. R. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism // *Thromb. Res.* - 2009. - Vol. 123, Suppl. 4. - S11-S17. doi: 10.1016/S0049-3848(09) 70136-7.
61. Yuriditsky E., Horowitz J. M., Merchan C. et al. Thromboelastography profiles of critically ill patients with coronavirus disease 2019. *crit care med* [Internet]. - 2020 Jun 30 [cited 2021 Jan 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314320/>
62. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // *Clin. Immunol. Orlando Fla.* - 2020. - Vol. 214. - P. 108393. doi: 10.1016/j. clim. 2020.108393.
58. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond. Engl.*, 2020, vol. 395 (10234), pp. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
59. Wada H., Matsumoto T., Suzuki K. et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb. J.*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2.
60. White R.H., Keenan C.R. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb. Res.*, 2009, vol. 123, suppl. 4, S11-S17. doi: 10.1016/S0049-3848(09) 70136-7.
61. Yuriditsky E., Horowitz J.M., Merchan C. et al. Thromboelastography profiles of critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med.*, [Internet]. 2020, Jun 30 [cited 2021 Jan 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314320/>
62. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol. Orlando Fla.*, 2020, vol. 214, pp. 108393. doi: 10.1016/j. clim. 2020.108393.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Отделение интенсивной терапии,
Больница Папаниколау, Салоники, Греция
Эксохи, Пилая-Хортиатис, Салоники, Греция, 57010*

Лаврентьева Афина

*врач, доктор философии, заведующая отделением
интенсивной терапии.
Больница Папаниколау,
отделение интенсивной терапии, Салоники, Греция
Тел.: +302313307932.
Email: alavrenti@gmail.com*

Тсотсолис Ставрос

*Врач, магистр философии,
Университет Аристотеля,
Салоники, Греция*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

*A-Intensive Care Unit, Papanikolaou Hospital,
Thessaloniki, Greece
Exohi, Pylaia-Hortiatis, Thessaloniki, Greece, 57010*

Laurentieva Athina

*M.D. PhD, Intensive Care Unit Director,
Papanikolaou Hospital,
A-Intensive Care Unit,
Thessaloniki, Greece.
Tel.: +302313307932.
Email: alavrenti@gmail.com*

Tsotsolis Stavros

*M.D., MSc, Student,
Aristotle University of Thessaloniki,
Thessaloniki, Greece*



Влияние неинвазивных методик респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией

К. А. ЦЫГАНКОВ¹, И. Н. ГРАЧЕВ¹, В. И. ШАТАЛОВ¹, А. В. ЩЕГОЛЕВ¹, Д. А. АВЕРЬЯНОВ¹, Р. С. ЛАКОТКО¹, М. А. КАРНАУШКИНА²

¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

²Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. Проанализированы электронные медицинские карты пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ с 1 апреля по 25 мая 2020 г. Общее количество отобранных медицинских карт составляло 101, далее они были разделены на две группы. В группу № 1 ($n = 49$) включены пациенты, которым проводили инсуффляцию кислорода, а в случае неэффективности – традиционную искусственную вентиляцию легких. В данной группе не применяли неинвазивные методики респираторной терапии. Группу № 2 ($n = 52$) составили пациенты, у которых использовали высокопоточную оксигенотерапию и неинвазивную вентиляцию легких. Первичной конечной точкой оценки влияния высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких считали частоту летального исхода в исследуемых группах. Анализировали также медикаментозную терапию, количество пациентов, у которых применяли неинвазивные методики, учитывали частоту их неэффективного использования, число пациентов, которым инициировали искусственную вентиляцию легких.

Результаты. Неинвазивные методики респираторной терапии в группе № 2 использованы в 31 (60%) случае. Высокопоточную оксигенотерапию применяли у 19 (36%) пациентов из них; в 13 случаях использование данного метода позволило отлучить от высокого потока. Неинвазивная вентиляция легких применена в 18 случаях, у 12 пациентов ее использовали при нарастании клиники тяжелой дыхательной недостаточности на фоне инсуффляции увлажненного кислорода, у 6 пациентов – после неэффективности высокопоточной оксигенотерапии. Интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких выполнены у 25 (51%) пациентов группы № 1, 10 (19,2%) пациентов группы № 2. Летальный исход в группе № 1 зарегистрирован в 23 (47%) случаях, в группе № 2 – в 10 (19,2%) ($p = 0,004$). Анализ медикаментозной терапии в исследуемых группах показал различие в назначении патогенетической терапии. Логистическая регрессия продемонстрировала эффективность использования комбинации тоцилизумаб + глюкокортикоид в снижении частоты летального исхода ($p = 0,001$).

Вывод. Использование неинвазивных методик респираторной поддержки у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в сочетании с терапией в комбинации тоцилизумаб + глюкокортикоид позволяет снизить частоту развития летального исхода.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, острая дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, высокопоточная оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких, вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, летальный исход

Для цитирования: Цыганков К. А., Грачев И. Н., Шаталов В. И., Щеголев А. В., Аверьянов Д. А., Лакотко Р. С., Карнаушкина М. А. Влияние неинвазивных методик респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 47-56. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-47-56

The impact of non-invasive respiratory support techniques on the lethal outcome frequency in adult with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection

K. A. TSYGANKOV¹, I. N. GRACHEV¹, V. I. SHATALOV¹, A. V. SCHEGOLEV¹, D. A. AVERYANOV¹, R. S. LAKOTKO¹, M. A. KARNAUSHKINA²

¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effect of high-flow oxygen and non-invasive ventilation on the mortality rate in adults with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection in the intensive care unit (ICU).

Subjects and methods. A one-center retrospective study was conducted. Electronic medical files of patients treated in the ICU from April 1 to May 25, 2020, were analyzed. Totally, 101 medical files were selected, further, they were divided into two groups. Group 1 ($n = 49$) included patients who received oxygen insufflation, and should it fail, they received traditional artificial ventilation. No non-invasive respiratory therapy was used in this group. Group 2 ($n = 52$) included patients who received high-flow oxygen therapy and non-invasive ventilation. The mortality rate in the groups made a primary endpoint for assessing the impact of high-flow oxygen therapy and non-invasive ventilation. The following parameters were also analyzed: drug therapy, the number of patients in whom non-invasive techniques were used taking into account the frequency of cases when these techniques failed, and the number of patients in whom artificial ventilation was initiated.

Results. In Group 2, non-invasive methods of respiratory therapy were used in 31 (60%) cases. High-flow oxygen therapy was used in 19 (36%) of them; in 13 cases this method allowed weaning them from the high flow. Non-invasive ventilation was used in 18 cases, in 12 patients it was used due to progressing severe respiratory failure during humidified oxygen insufflation, in 6 patients – after the failed high-flow oxygen therapy. In Group 1, 25 (51%) patients were intubated and transferred to artificial ventilation, in Group 2, 10 (19,2%) underwent the same. The lethal outcome was registered in 23 (47%) cases in Group 1, and in 10 (19,2%) in Group 2 ($p = 0.004$). Analysis of drug therapy in the groups revealed the difference in

the prescription of pathogenetic therapy. Logistic regression demonstrated the effectiveness of the combination of tocilizumab + a glucocorticoid in reducing the frequency of lethal cases ($p = 0.001$).

Conclusion. The use of non-invasive respiratory support in adults with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection combined with therapy by tocilizumab + a glucocorticoid can reduce the incidence of lethal cases.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, acute respiratory failure, non-invasive ventilation, high-flow oxygen therapy, mechanical ventilation, viral pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lethal outcome

For citations: Tsygankov K.A., Grachev I.N., Shatalov V.I., Schegolev A.V., Averyanov D.A., Lakotko R.S., Karnauzhkina M.A. The impact of non-invasive respiratory support techniques on the lethal outcome frequency in adult with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 47-56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-47-56

Для корреспонденции:

Цыганков Кирилл Алексеевич
E-mail: doctorcygankov@mail.ru

Correspondence:

Kirill A. Tsygankov
Email: doctorcygankov@mail.ru

Одним из осложнений новой коронавирусной инфекции является острая дыхательная недостаточность (ОДН), требующая коррекции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с использованием различных респираторных методик [2, 5, 11, 12]. В настоящее время искусственная вентиляция легких (ИВЛ) остается основным видом помощи в ОРИТ при дыхательной недостаточности [3, 4]. Однако проведение ИВЛ может привести к нежелательным осложнениям, поэтому предотвращение интубации является основной целью ведения пациента с ОДН [10, 17]. Использование неинвазивных методик вентиляции имеет ряд преимуществ, таких как отсутствие осложнений от интубации трахеи и длительного нахождения эндотрахеальной трубки, снижение частоты нозокомиальных инфекций, уменьшение потребности в медикаментозной седации, возможность более ранней мобилизации пациента [5]. К сожалению, согласно статистике, частота применения неинвазивных методик с целью коррекции ОДН в России составляет не более 1% [3].

На сегодня мнение об эффективности использования неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией противоречиво. Одни исследователи говорят о высоком риске инфицирования медицинских работников вследствие аэрозоль-генерирующей процедуры [5, 7, 8, 12], другие считают, что применение неинвазивных методик приводит к уменьшению числа интубаций, это, безусловно, является преимуществом при массовом поступлении пациентов, требующих коррекции дыхательной недостаточности. В опубликованных работах также продемонстрирован более благоприятный исход заболевания у пациентов, которым проводили неинвазивную респираторную поддержку в сравнении с традиционной ИВЛ [5, 10, 14]. Однако результаты нескольких проведенных рандомизированных клинических исследований недостаточно освещают влияние неинвазивных методик вентиляции на частоту летального исхода у пациентов с COVID-19 [1, 9, 17]. Отсутствие единой точки зрения на место неинвазивной методики в лечении дыхательной недостаточности у больных с новой коронавирусной инфекцией побудило провести собственное исследование.

Цель: оценить влияние высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) и НВЛ на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в ОРИТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. После получения разрешения локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (№ 19-20 от 02.07.2020 г.) проведено исследование на базе ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3» Департамента здравоохранения города Москвы, перепрофилированного с целью приема пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. Для выполнения поставленной цели проанализированы электронные медицинские карты пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ с 1 апреля по 25 мая 2020 г. Общее количество отобранных медицинских карт составляло 101; они были разделены на две группы. В группу № 1 ($n = 49$) включены пациенты, которым проводили инсуффляцию кислорода, а в случае неэффективности – традиционную ИВЛ. В данной группе по различным причинам не использовали неинвазивные методики респираторной терапии. Группу № 2 ($n = 52$) составили пациенты, в ходе лечения которых использовали неинвазивные методики респираторной терапии.

Критериями включения в исследование считали: возраст пациента более 18 лет; подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции (картина компьютерной томографии (КТ), положительный тест полимеразной цепной реакции при поступлении в стационар), тяжесть состояния по шкале NEWS более 7 баллов. Критерием исключения являлся перевод пациента в другие стационары с целью проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации или заместительной почечной терапии. Характеристика обследованных пациентов, оценка тяжести состояния, сопутствующая соматическая патология представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of the examined patients

Критерий и сопутствующая патология	Группа № 1, n = 49	Группа № 2, n = 52	Критерий (количество степеней свободы, вероятность)
Возраст, лет	65,96 (36; 91)	68,42 (48; 97)	U = 321, Z = -0,373, p = 0,709
Рост, см	173,34 (162; 193)	175 (161; 189)	U = 219, Z = -1,002, p = 0,316
Масса тела, кг	91,12 (56; 126)	82,48 (54; 120)	U = 229, Z = -1,613, p = 0,107
Мужчины, n (%)	31 (63%)	29 (56%)	$\chi^2 = 0,588, df = 1, p = 0,444$
Женщины, n (%)	18 (27%)	23 (44%)	
Период от первых симптомов до появления одышки, сут	9,84 (5; 16)	8,69 (4; 14)	U = 1061, Z = -1,312, p = 0,190
Оценка тяжести по шкале NEWS, n (%)	7	18 (36,7%)	$\chi^2 = 0,139, df = 2, p = 0,5$
	8	26 (53%)	
	10	5 (10,3%)	
Картина КТ, n (%)	III	37 (75%)	$\chi^2 = 0,41, df = 1, p = 0,523$
	IV	12 (25%)	
Гипертоническая болезнь	18 (36,7%)	22 (42,3%)	$\chi^2 = 0,328, df = 1, p = 0,567$
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (4%)	4 (7,6%)	$\chi^2 = 0,589, df = 1, p = 0,439$
Сахарный диабет I, II типа	12 (24,4%)	15 (28,8%)	$\chi^2 = 0,399, df = 1, p = 0,528$
Ожирение II, III ст.	17 (34,6%)	17 (32,6%)	$\chi^2 = 0,829, df = 1, p = 0,362$

Медикаментозную терапию проводили согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» с учетом изменений и дополнений публикуемых версий. Стартовая терапия включала этиотропное лечение. С этой целью назначали лопинавир + ритонавир или гидроксихлорохин по схеме. Введение глюкокортикоидов в моноварианте или в комбинации с человеческими моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) представляло патогенетическую терапию, частота использования которой в исследуемых группах отличалась. Профилактику венозных тромбоэмболических осложнений при отсутствии противопоказаний проводили низкомолекулярными гепаринами в терапевтических дозах. Антибактериальную терапию назначали всем пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с поражением нижних отделов респираторного тракта. Терапия включала: амоксициллин/клавулановая кислота, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения, карбапенемы, линезолид. Выбор антибактериального препарата осуществляли на основании оценки тяжести состояния пациента по шкале NEWS, КТ-картины на момент поступления в ОРИТ, наличия сопутствующих заболеваний, с учетом предшествующего приема антибактериальных препаратов. У пациентов в тяжелом состоянии при наличии показаний проводили инфузионную терапию из расчета $10-15 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ с учетом перспирационных потерь для получения нулевого или умеренно отрицательного баланса. Для инфузионной терапии использовали кристаллоидные изотонические среды. В случае снижения систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст.

после оценки волемического статуса для предотвращения гиповолемии и поддержания тканевой перфузии назначали вазопрессорную поддержку норадренином.

Выявление степени нарушения газообмена проводили с помощью определения уровня парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) на самостоятельном дыхании при поступлении в ОРИТ. С целью коррекции показателей газообмена в группе № 1 применяли инсуффляцию кислорода, а в случае неэффективности выполняли интубацию трахеи и ИВЛ. В группе № 2 использовали пошаговый алгоритм лечения ОДН (рис. 1).

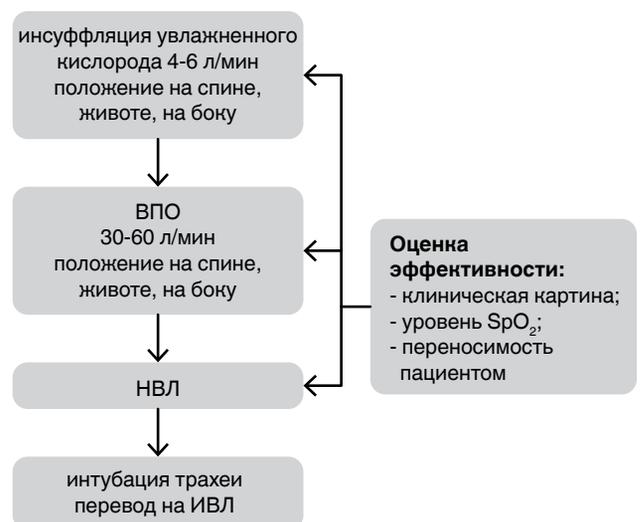


Рис. 1. Алгоритм коррекции острой дыхательной недостаточности у пациента с COVID-19

Fig. 1. The procedure for the management of acute respiratory failure in a COVID-19 patient

Респираторную терапию проводили с помощью аппаратов ИВЛ «Drager Savina», «Drager Evita», «Siemens 9000», с возможностью выполнения НВЛ и инвазивной вентиляции легких. ВПО осуществляли, используя следующие параметры: подача подогретой кислородно-воздушной смеси, температуру которой задавали от 36 до 37,7°C, величину потока устанавливали от 30 до 60 л/мин. Фракцию вдыхаемого кислорода подбирали пошагово, таким образом, чтобы насыщение кислородом в крови (SpO₂) составляло более 93% [3].

В случае неэффективности ВПО начинали проведение НВЛ, начальные параметры которой включали установку давления поддержки 5 см вод. ст., уровень положительного давления в конце выдоха 5 см вод. ст., фракцию вдыхаемого кислорода 50% [3, 4]. При регрессе дыхательной недостаточности постепенно увеличивали время инсуффляции увлажненного кислорода, снижая продолжительность ВПО и НВЛ, пока уровень SpO₂ пациента составлял не ниже 90%. В случае неэффективности неинвазивных методик выполняли интубацию трахеи и перевод пациента на традиционную ИВЛ. Критериями перевода на ИВЛ считали снижение уровня SpO₂ ниже 80% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода, оцениваемое в положении на спине и на животе; наличие энцефалопатии и/или угнетения сознания; тахипноэ больше 35–40 в 1 мин; неспособность переносить неинвазивные методы терапии. Параметры ИВЛ устанавливали, исходя из возможности проведения протективной вентиляции легких [4]. У всех пациентов использовали положение лежа на животе (прон-позиция) в течение не менее 16 ч [4].

Первичной конечной точкой оценки влияния ВПО и НВЛ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при ОДН в ОРИТ считали частоту ле-

тального исхода в исследуемых группах. Анализировали также медикаментозную терапию, количество пациентов, которым проводили ВПО и НВЛ, учитывали частоту неэффективного использования неинвазивных методик, число пациентов, которым инициировали ИВЛ.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0. Тестирование гипотезы на нормальность распределения проводили с помощью графических методов (гистограмма, квантильная диаграмма) и статистического критерия (тест Шапиро – Уилка). Количественные данные, которые не подчинялись закону нормального распределения, представляли в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q1; Q3). Межгрупповые сравнения в отношении номинальных данных проводили с использованием χ^2 (Хи-квадрат Пирсона) с поправкой на непрерывность Йейтса, а для количественных данных – U-тест Манна – Уитни. Оценку вклада искажающих факторов, влияющих на частоту летального исхода при использовании неинвазивных методик респираторной терапии, проводили с помощью логистической регрессии. Уровнем значимости, при котором нулевую гипотезу об отсутствии различий в группах отвергали, считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Уровень PaO₂, выявленный у пациентов в группе № 1, составлял 65,23 (46; 76), а в группе № 2 – 63,04 (50; 78). Статистической разницы pO₂ в исследуемых группах не выявлено, U = 95, Z = -0,0366, $p = 0,735$. С целью коррекции нарушения газообмена использовали неинвазивные и инвазивные методы респираторной терапии (рис. 2). В группе № 2 неинвазивные методы респираторной терапии ис-

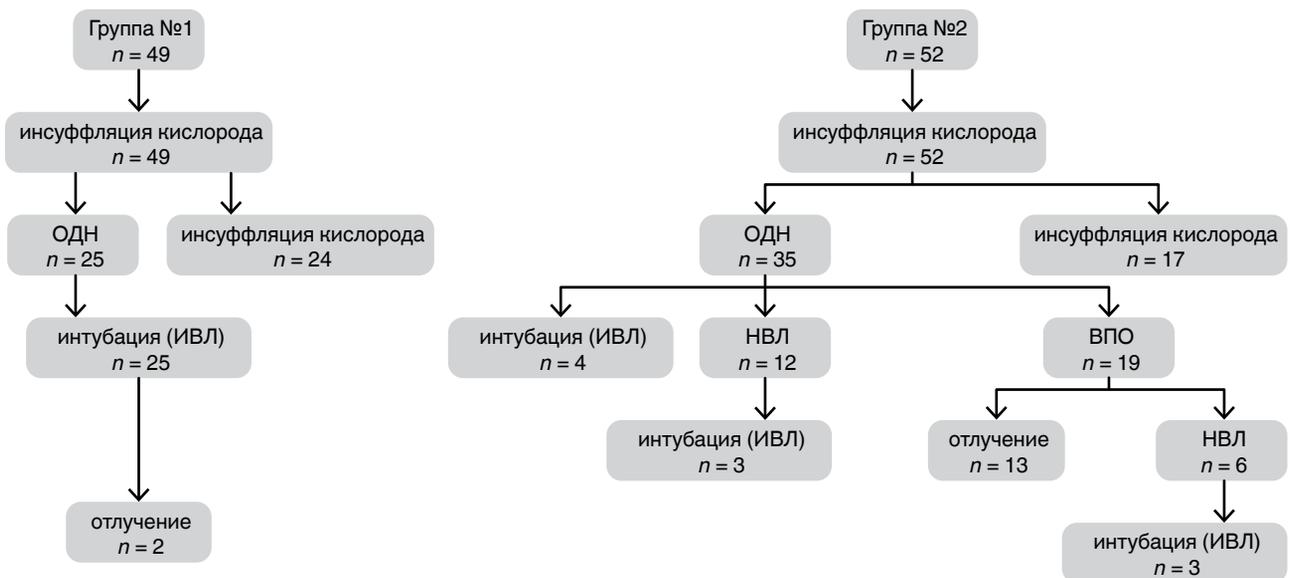


Рис. 2. Методы коррекции острой дыхательной недостаточности в исследуемых группах

Fig. 2. Methods of acute respiratory failure management in the groups

пользованы в 31 (60%) случае. Так, ВПО применяли у 19 (36%) пациентов, из них в 13 (25%) случаях использование данного метода позволило перевести пациентов на инсуффляцию кислородом с последующим переводом на дыхание атмосферным воздухом. НВЛ инициирована в 18 (35%) случаях, у 12 (34%) пациентов использовали при нарастании клиники ОДН на фоне инсуффляции увлажненного кислорода и у 6 (11%) пациентов – после неэффективности ВПО. Интубацию трахеи и перевод на ИВЛ у пациентов группы № 1 осуществили в 25 (51%) случаях, в группе № 2 – в 10 (19,2%). Анализ летального исхода пациентов показал, что в группе № 1 зарегистрировано 23 (47%) случая, в группе № 2 – 10 (19,2%), $\chi^2 = 8,805$, $df = 1$, $p = 0,004$.

В ходе анализа медикаментозной терапии в исследуемых группах выявлена статистическая разница использования патогенетической терапии (табл. 2).

Учитывая, что пациентам в группах № 1 и № 2 назначали различные схемы патогенетической терапии, что могло оказать влияние на статистическую значимость полученных нами результатов, проведена логистическая регрессия с целью оценки вклада искажающих факторов влияния неинвазивных методик респираторной терапии и медикаментозного лечения глюкокортикоидами или комбинацией тоцилизумаб + глюкокортикоид на частоту летального исхода. Получившаяся модель использования комбинации тоцилизумаб + глюкокортикоид в медикаментозной терапии оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 1,827$, $p = 0,001$). Модель объяснила 32% (Nagelkerke's R^2) дисперсии зависимой переменной. Общая точность прогноза составила 74,3%. Критерий Вальда продемонстрировал, что значимый вклад в снижение частоты летального исхода вносило использование схемы медикаментозной

терапии тоцилизумаб + глюкокортикоид ($p = 0,001$). В то же время влияние неинвазивных методик, а также применение глюкокортикоидов оказались незначимыми предикторами ($p = 0,99$ и $0,23$ соответственно).

Обсуждение

Целью данной работы была оценка влияния ВПО и НВЛ на частоту летального исхода у взрослых пациентов в ОРИТ с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией. В ходе проведенного исследования продемонстрировано отсутствие влияния неинвазивных методик на частоту летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В то же время выявлено снижение частоты летального исхода при использовании комбинации тоцилизумаб + глюкокортикоид на фоне ВПО и НВЛ, что позволило избежать интубации трахеи и перевода пациента на ИВЛ. Данный результат может свидетельствовать об эффективном подходе коррекции ОДН в ОРИТ у взрослых пациентов с COVID-19, однако требует дальнейшего изучения.

В современной анестезиологии и реаниматологии одной из основных проблем критического состояния пациентов является тяжелая ОДН, требующая протезирования функции внешнего дыхания [3, 4, 18, 20]. Согласно данным литературы, частота развития гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией составляет 19% [5]. В то же время результаты исследования X. Yang et al. продемонстрировали более высокую частоту ОДН у пациентов с COVID-19 в ОРИТ – 67% [20]. Данные результаты подтверждают актуальность вы-

Таблица 2. Медикаментозная терапия

Table 2. Drug therapy

Препарат	Группа № 1 (n = 49)	Группа № 2 (n = 52)	Критерий (количество степеней свободы, вероятность)
Этиотропная терапия			
Лопинавир + ритонавир, n (%)	35 (71%)	34 (65%)	$\chi^2 = 0,426$, $df = 1$, $p = 0,515$
Гидроксихлорохин, n (%)	14 (29%)	18 (35%)	
Патогенетическая терапия			
Глюкокортикоиды, n (%)	7 (14%)	24 (46%)	$\chi^2 = 15,73$ $df = 1$, $p < 0,001^*$
Тоцилизумаб + глюкокортикоид, n (%)	8 (16%)	21 (40%)	$\chi^2 = 18,16$, $df = 1$, $p < 0,001^*$
Профилактика венозной тромбоземболии			
Антикоагулянтная терапия, n (%)	49 (100%)	52 (100%)	
Антибактериальная терапия			
Антибиотики, n (%)	49 (100%)	52 (100%)	
Инфузионная терапия			
Инфузия, мл	984 (560; 1 450)	1 015 (540; 1 700)	$U = 1 183$, $Z = -0,274$, $p = 0,784$
Вазопрессорная терапия			
Норадреналин, n (%)	20 (41%)	30 (58%)	$\chi^2 = 2,239$, $df = 1$, $p = 0,135$

Примечание: * – $p < 0,05$

бранной темы нашего исследования. Факторами риска развития ОДН, согласно научным работам, являлись возраст более 65 лет и наличие сопутствующей соматической патологии, в частности гипертонической болезни и сахарного диабета [5, 20]. Полученные характеристики обследуемых нами пациентов не противоречат общемировому данным. С целью коррекции ОДН при неэффективности инсуффляции увлажненного кислорода использовали ВПО (рис. 1). Результаты систематических обзоров и метаанализов показали эффективность использования ВПО с целью коррекции ОДН, проявляющуюся в снижении числа интубации трахеи и переводов на ИВЛ [1, 5, 10]. Так, в своей работе К. Wang et al. в 96% случаев применяли неинвазивные методики, ВПО использовали у 63% пациентов с COVID-19 и только у 15% пациентов выполнили интубацию трахеи [16]. Полученные результаты нашего исследования не противоречат проанализированному научным публикациям; применение ВПО в 71,4% случаев позволило не допустить перевода на ИВЛ. Более того, согласно данным рандомизированных клинических исследований, существует связь между переводом пациента на ИВЛ и частотой летального исхода [5, 10]. Например, Y. Wang et al. в результате исследования выявили частоту летального исхода у 97% пациентов, находившихся на ИВЛ, и 20%-ная летальность была зафиксирована при проведении НВЛ [17]. Схожие результаты получены в исследовании X. Yang et al., когда в 71% случаях проводили ИВЛ, летальность в данной работе составила 61,5% [20]. В то же время, согласно другим исследованиям, применение неинвазивных методик не уменьшает частоту летального исхода и длительности нахождения в ОРИТ [5, 14]. В ходе нашего исследования на этапе статистической обработки выявлено, что использование неинвазивных методик не оказывало влияния на частоту летального исхода. Однако использование неинвазивных методик совместно с комбинацией тоцилизумаб + глюкокортикоиды позволило снизить частоту летального исхода в группе № 2. Такие результаты возможно объяснить более частым использованием патогенетической терапии на фоне ВПО и НВЛ, что позволило сократить количество переводов на ИВЛ и тем самым снизить летальность. Данный факт подтвержден исследованиями, которые показывают высокую эффективность использования тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, проявляющуюся в нормализации температуры тела, лабораторных показателей и регрессе дыхательной недостаточности в 75% случаев, а также уменьшение сроков госпитализации, что особенно важно при массовом поступлении пациентов в медицинские учреждения [15, 19]. В то же время использование глюкокортикоидов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеет противоречивые данные. Рутинное использование глюкокортикоидов не рекомендовано у пациентов с COVID-19. Введе-

ние данных препаратов не оказывает влияния на частоту летального исхода [6]. Схожий результат был получен и в нашем исследовании. Согласно другим публикациям, применение глюкокортикоидов в терапии способствовало в динамике нормализации показателей оксигенации и рентгенологической картины легких, снижению потребности в кислородотерапии. Однако авторы не оценивали влияние других препаратов, используемых в интенсивной терапии [21]. Остается вопрос: на каком этапе лечения новой коронавирусной инфекции необходимо назначать глюкокортикоиды и в каких дозах? [6, 21].

Мнения специалистов в отношении применения НВЛ расходятся также вследствие возможного риска заражения медицинского персонала в ходе применения ВПО и НВЛ [1, 5, 12]. По мнению J. C. Cheung et al., при ОДН для защиты персонала от аэрозольной инфекции необходимо использовать раннюю интубацию трахеи с помощью надгортанных воздухопроводов или быструю последовательную индукцию с целью перевода на ИВЛ [8]. Однако данные рекомендации не подтверждены исследованиями. Напротив, С. Н. Leung et al. в результате оценки степени бактериального обсеменения окружающей среды при использовании ВПО и кислородной маски различий не получили, что подтверждает возможность использования ВПО у пациентов с COVID-19 [13]. Вариантом снижения риска инфицирования медицинских работников при выполнении неинвазивной вентиляции является использование помещений с отрицательным давлением, позволяющим осуществлять смену воздуха в помещении не менее 12 раз за 1 ч (или 160 л/с) для естественной вентиляции [8]. Другим способом предотвращения распространения аэрозоля при использовании НВЛ, по мнению L. Cabrini et al., является использование специальных шлемов [7]. Недостатком рутинного использования шлемов является их высокая цена в сравнении с обычными неинвазивными масками [7]. Однако при сопоставлении двух неинвазивных методик, согласно метаанализу, предпочтение отдают ВПО по сравнению с НВЛ [5]. Преимущество заключается в том, что пациенты комфортно переносят ВПО, которую можно продолжать в прон-позиции, и меньше риск инфицирования аэрозолями персонала [5]. E. Kenneth et al. в своей работе соглашались с преимуществом использования ВПО, но в то же время предпочтение отдают НВЛ [12]. Авторы объясняют это тем, что жизнеспособность возбудителя новой коронавирусной инфекции в аэрозоле сохраняется до 3 ч, а при НВЛ используют закрытый контур, что снижает риск инфицирования медицинских работников [12].

Ограничением данной работы можно считать ретроспективный одноцентровой характер с относительно небольшой выборкой пациентов. Учитывая выявленный результат влияния комбинации препаратов тоцилизумаб + глюкокортикоид, используемой на фоне ВПО и НВЛ, на частоту летального исхода

у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, необходимо дальнейшее изучение.

В данной работе в целом продемонстрировано снижение частоты летального исхода при использовании комбинации тоцилизумаб + глюкокортикоид на фоне ВПО и НВЛ у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией.

Вклад авторов в исследование. К. А. Цыганков, И. Н. Грачев, В. И. Шаталов, Р. С. Лакотко – сотрудники ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург – в апреле-мае 2020 г., по согласованию с Департаментом здравоохранения Москвы, оказывали методическую и практическую помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией на базе ГБУЗ Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3».

Вклад авторов: К. А. Цыганков, И. Н. Грачев, В. И. Шаталов, Р. С. Лакотко, М. А. Карнаушкина – набор и обработка материала, написание статьи; Д. А. Аверьянов – статистическая обработка; А. В. Щеголев – научное руководство, редактирование статьи.

The authors' contribution to the study. K.A. Tsygankov, I.N. Grachev, V.I. Shatalov, R.S. Lakotko, working in S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg - in April-May 2020, upon agreement with the Moscow Health Department provided methodological and practical assistance to patients with the new coronavirus infection in the Moscow City Hospital for War Veterans No. 3.

The contribution of the authors: K.A. Tsygankov, I.N. Grachev, V.I. Shatalov, R.S. Lakotko, M.A. Karnaushkina - typing and processing of material, compiling a manuscript; D.A. Averyanov - statistical processing; A.V. Schegolev - research guidance, the editing of the manuscript.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 679–687. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687.
2. Временные методические рекомендации: «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 2020. Ссылка активна на 01.10.2020 г. https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
3. Ярошецкий А. И., Власенко А. В., Грицан А. И. и др. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – Т. 6. – С. 5–19. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190615.
4. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – Т. 2. – С. 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
5. Alhazzani W., Morten H., Yaseen M. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 440–469. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363.
6. Berton A., Prencipe N., Giordano R. et al. Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view // J. Endocrin. Invest. – 2020. DOI: 10.1007/s40618-020-01325.
7. Cabrini L., Landoni G., Zangrillo A. Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 685. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30359-7.
8. Cheung J. C., Ho L. T., Cheng J. V. et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P.19. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9.
9. Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society, Association of Anaesthetists and Royal College of Anaesthetists. Critical care preparation and management in the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.icmanaesthesiacovid- org/critical-care-preparation-and-management- in-the-covid-19-pandemic> (Accessed: March 25, 2020).

Вывод

Использование неинвазивных методик респираторной поддержки у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в сочетании с терапией в комбинации тоцилизумаб + глюкокортикоид позволяет снизить частоту развития летального исхода.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Non-invasive pulmonary ventilation for the new coronavirus infection COVID-19. *Pulmonology*, 2020, vol. 30, no. 5, pp. 679-687. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687.
2. *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)]. 2020. Accessed 01.10.2020. https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
3. Yaroshetskiy A.I., Vlasenko A.V., Gritsan A.I. et al. The non-invasive pulmonary ventilation. (2nd Review). The guidelines by All-Russian Non-Governmental Organisation of the Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2019, vol. 6, pp. 5-19. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology20190615.
4. Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Diagnostics and intensive care of acute respiratory distress syndrome. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2020, vol. 2, pp. 5-39. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology20200215.
5. Alhazzani W., Morten H., Yaseen M. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 6, pp. 440-469. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
6. Berton A., Prencipe N., Giordano R. et al. Systemic steroids in patients with COVID 19: pros and contras, an endocrinological point of view. *J. Endocrin. Invest.*, 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01325.
7. Cabrini L., Landoni G., Zangrillo A. Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 685. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30359-7.
8. Cheung J.C., Ho L.T., Cheng J.V. et al. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 19. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9.
9. Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society, Association of Anaesthetists and Royal College of Anaesthetists. Critical care preparation and management in the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.icmanaesthesiacovid- org/critical-care-preparation-and-management- in-the-covid-19-pandemic> (Accessed: March 25, 2020).

10. Ferreyro B. L., Angriman F., Munshi L. et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure. A systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 1. – P. 57. DOI:10.1001/jama.2020.9524.
11. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Kenneth E., John C., Philip A. et al. High-flow nasal cannula may be no safer than non-invasive positive pressure ventilation for COVID-19 patients // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24. – P.169. DOI:10.1186/s13054-020-02892-9.
13. Leung C. H., Joynt G. M., Gomersall C. D. et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: A randomized controlled crossover trial // *J. Hosp. Infect.* – 2019. – Vol. 101. – P. 84–87. DOI: 10.1016 / j.jhin.2018.10.007.
14. Rochweg B., Granton D., Wang D. X. et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis // *Intens. Care Med.* – 2019. – Vol. 45. – P. 563–572. DOI:10.1007/s00134-019-05590-5.
15. Sciascia S., Apra F., Baffa A. et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19 // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38, № 3. – P. 529–532. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035.
16. Wang K., Zhao W., Li J. et al. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China // *Ann. Intens. Care*. – 2020. – Vol. 10. – P.37 DOI:10.1186/s13613-020-00653-z.
17. Wang Y., Lu X., Chen H. et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 11. – P. 1430–1434. DOI:10.1164 / rccm.202003-0736LE.
18. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Based on data as of the 31 December 2003. https://www.who.int/csr/sars/country/table_2004_04_21/en (accessed 04/03/ 2020).
19. Xiaoling X., Tiantian L., Wei S. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *PNAS*. – 2020. – Vol. 117, № 20. – P. 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
20. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
21. Yin W., Weiwei J., Qi H. et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. DOI:10.1101/2020.03.06.20032342.
10. Ferreyro B.L., Angriman F., Munshi L. et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 1, pp. 57. DOI:10.1001/jama.2020.9524.
11. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Kenneth E., John C., Philip A. et al. High-flow nasal cannula may be no safer than non-invasive positive pressure ventilation for COVID-19 patients. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 169. DOI:10.1186/s13054-020-02892-9.
13. Leung C.H., Joynt G.M., Gomersall C.D. et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: A randomized controlled crossover trial. *J. Hosp. Infect.*, 2019, vol. 101, pp. 84–87. doi: 10.1016 / j.jhin.2018.10.007.
14. Rochweg B., Granton D., Wang D.X. et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, pp. 563–572. DOI:10.1007/s00134-019-05590-5.
15. Sciascia S., Apra F., Baffa A. et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2020, vol. 38, no. 3, pp. 529–532. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035.
16. Wang K., Zhao W., Li J. et al. The experience of high flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann. Intens. Care*, 2020, – Vol. 10. – P.37 DOI:10.1186/s13613-020-00653-z.
17. Wang Y., Lu X., Chen H. et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 11, pp. 1430–1434. doi:10.1164 / rccm.202003-0736LE.
18. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Based on data as of the 31 December 2003. https://www.who.int/csr/sars/country/table_2004_04_21/en (Accessed 04/03/ 2020).
19. Xiaoling X., Tiantian L., Wei S. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS*, 2020, vol. 117, no. 20, pp. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
20. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
21. Yin W., Weiwei J., Qi H. et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. doi:10.1101/2020.03.06.20032342.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
Тел.: 8 (812) 329–71–21.

Цыганков Кирилл Алексеевич

кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры
военной анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: doctorcygankov@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-2357-0685>

Грачев Иван Николаевич

преподаватель кафедры военной анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: grachewin@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-0678-8524>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev St.,
St. Petersburg, 194044.
Phone: +7 (812) 329-71-21.

Kirill A. Tsygankov

Candidate of Medical Sciences, Teacher of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: doctorcygankov@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-2357-0685>

Ivan N. Grachev

Teacher of Military Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: grachewin@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-0678-8524>

Шаталов Владимир Игоревич

кандидат медицинских наук, старший преподаватель
кафедры военной анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: vishatalov@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-2351-0391>

Щеголев Алексей Валерианович

доктор медицинских наук, профессор,
начальник кафедры военной (начальник клиники)
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0001-6431-439>

Аверьянов Дмитрий Александрович

кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры
военной анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: dimonmed@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4353-4953>

Лакотко Роман Сергеевич

старший ординатор отделения анестезиологии
и реанимации клиники термических поражений
и пластической хирургии.
E-mail: rom-sl@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0941-013X>

Карнаушкина Мария Александровна

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии № 2.
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел.: 8 (495) 434 70 27.
E-mail: kar3745@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8791>

Vladimir I. Shatalov

Candidate of Medical Sciences, Senior Teacher
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: vishatalov@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-2351-0391>

Aleksey V. Schegolev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department
(Head of the Clinic).
Email: alekseischegolev@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0001-6431-439>

Dmitry A. Averyanov

Candidate of Medical Sciences, Teacher of Military
Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: dimonmed@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4353-4953>

Roman S. Lakotko

Senior Resident of Anesthesiology and Intensive Care
Department of the Clinic of Thermal Injuries and Plastic
Surgery.
Email: rom-sl@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0941-013X>

Maria A. Karnaushkina

People's Friendship University of Russia,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department no. 2.
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone: +7 (495) 434 70 27.
Email: kar3745@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8791>

От редакции

Статья посвящена актуальнейшей на сегодняшний день проблеме – выбору метода респираторной поддержки у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Важной особенностью проводимой им интенсивной терапии стало широкое применение неинвазивных методов респираторной поддержки, которые ранее при развитии гипоксемической дыхательной недостаточности так часто не использовались. Авторы определили целью своего исследования изучение «влияния использования неинвазивных методов респираторной поддержки на частоту летального исхода у взрослых пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной новой коронавирусной инфекцией». Алгоритм респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 (в том числе и неинвазивной вентиляции) на сегодняшний день хотя и сформирован, но объективных данных в отношении преимуществ разных методов все еще недостаточно. Представленные в статье данные поэтому весьма интересны, и их, безусловно, следует принять во внимание, поскольку они получены при

ретроспективном анализе лечения большой группы пациентов.

Вместе с тем редакционная коллегия считает важным обратить внимание читателей на дизайн работы, который представляется небесспорным. Например, изначально при делении пациентов на группы (инвазивный и неинвазивный подход) были очевидны различия в патогенетической терапии. Кроме того, в каждую группу были включены пациенты, которым проводили только инсуффляцию кислорода. Критерии выбора инвазивного подхода и патогенетической терапии также описаны недостаточно четко, что не дает возможности однозначно воспринимать результаты регрессионного анализа, проведенного с использованием всей выборки пациентов, включенных в исследование.

Член редакционной коллегии К. Н. Храпов

Editorial Note

The article is devoted to the most pressing problem today – the choice of respiratory support method

in patients with severe COVID-19. An important intensive care parameter is the widespread use of non-invasive methods of respiratory support which were not used that often when hypoxemic respiratory failure developed. The authors aimed to study the impact of non-invasive respiratory support methods on the frequency of lethal outcomes in adults with severe respiratory failure caused by the new coronavirus infection. The procedure for respiratory support in patients with COVID-19 (including non-invasive ventilation) has been formed to date but unbiased findings about the benefits of different methods is still insufficient. Therefore, the data presented in this article are very interesting and they should be taken into account by all means since they were obtained

in the retrospective analysis of the treatment of a big group of patients.

However, the editorial board considers it important to pay attention to the design of the study which seems to be controversial. For example, initially, when dividing patients into groups (invasive and non-invasive approach), differences in pathogenetic therapy were obvious. In addition, each group included patients who underwent oxygen insufflation only. The criteria for choosing invasive approach and pathogenetic therapy are also not described clearly enough which makes it impossible to unambiguously perceive the results of the regression analysis carried out using the entire sample of patients included in the study.

K. N. Khrapov, the Member of Editorial Board



Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока

А. А. КОЧКИН¹, К. К. КАДАНЦЕВА^{2,3}, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,2}

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

²НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, РФ

³Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить эффективность и безопасность применения терлипрессина (ТР) в качестве дополнительного вазопрессора при септическом шоке.

Методы. Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективно-проспективное исследование эффективности и безопасности сочетанной терапии септического шока норадреналином (НА) и ТР по сравнению с монотерапией НА.

Результаты. Применение ТР позволило снизить среднесуточную потребность в НА у пациентов с септическим шоком с 0,68 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ в контрольной группе до 0,55 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ в исследуемой группе ($p = 0,015$); сократить длительность вазопрессорной поддержки с 8 сут [6,0–11,0] до 6 сут [5,0–8,0] в исследуемой группе ($p = 0,023$).

Применение ТР не привело к снижению необходимости в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), но позволило сократить ее продолжительность. Количество дней, свободных от ИВЛ, у пациентов в контрольной группе составило 6,0 [1,0–18,0], в исследуемой группе – 16,0 [2,0–22,0] ($p = 0,039$).

Вывод. Применение ТР как дополнение НА является эффективным и относительно безопасным методом лечения гипотензии при рефрактерном септическом шоке.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, вазопрессорная поддержка, терлипрессин

Для цитирования: Кочкин А. А., Каданцева К. К., Лихванцев В. В. Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 57-64. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64

Two-component vasopressor therapy for septic shock

A. A. KOCHKIN¹, K. K. KADANTSEVA^{2,3}, V. V. LIKHVANTSEV^{1,2}

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

²V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

³A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to investigate the efficacy and safety of terlipressin when it is used as an additional vasopressor in septic shock.

Subjects: A single-center, observational, retrospective-prospective study of the efficacy and safety of combined therapy of septic shock with norepinephrine and terlipressin versus monotherapy with norepinephrine was conducted.

Results. The use of terlipressin made it possible to reduce the average daily need for noradrenaline in patients with septic shock from 0.68 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ in the control group to 0.55 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ in the study group ($p = 0.015$) and reduce the duration of vasopressor support from 8 days [6.0-11.0] to 6 days [5.0-8.0] in the study group ($p = 0.023$).

The use of terlipressin did not reduce the need for mechanical ventilation, but it did reduce the duration of ventilation. The number of days free from mechanical ventilation in patients in the control group was 6.0 [1.0-18.0], in the study group - 16.0 [2.0-22.0], ($p = 0.039$).

Conclusion. The use of terlipressin as a supplement to norepinephrine is an effective and relatively safe treatment for hypotension in refractory septic shock.

Key words: sepsis, septic shock, vasopressor support, terlipressin

For citations: Kochkin A.A., Kadantseva K.K., Likhvantsev V.V. Two-component vasopressor therapy for septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 57-64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64

Для корреспонденции:

Лихванцев Валерий Владимирович
E-mail: lik0704@gmail.com

Correspondence:

Valeriy V. Likhvantsev
Email: lik0704@gmail.com

Несмотря на новые методы диагностики и лечения, летальность при сепсисе и септическом шоке в настоящее время сохраняется на достаточно высоком уровне и достигает 50% [2, 3, 8]. При этом основной проблемой раннего периода сепсиса является сепсис-ассоциированная вазоплегия [13, 14]. Основным проявлением данного патологического синдрома является низкое системное сосудистое сопротивление, что клинически проявляется значительной гипотензией при нормальном или повышенном сердечном выбросе [19]. Обусловленная гипотензией гипоперфузия тканей утяжеляет

течение септического шока, провоцируя развитие полиорганной недостаточности [15, 20, 25], что во многом предопределяет исход лечения [7].

Ранняя целенаправленная терапия септического шока направлена на стабилизацию гемодинамики, целью которой является достижение среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше [15]. Данный показатель достигается за счет проведения инфузионной терапии и применения вазопрессорных препаратов [4].

Начальная инфузионная терапия, проводимая для коррекции гиповолемии, подразумевает введе-

ние сбалансированных кристаллоидных растворов в дозе 30 мл/кг в течение первых 3 ч [5, 6, 21]; при безуспешности инфузии рекомендовано применение вазопрессорных препаратов [20]. Однако оправдано применение вазопрессоров и до окончания инфузионной терапии с целью ограничения ее объема, уменьшения риска развития органной недостаточности и увеличения выживаемости [1, 9].

Норадреналин (НА) является препаратом выбора при коррекции гипотензии, вызванной септическим шоком [20]. Его введение приводит к мобилизации сосудистого объема, возникновению умеренного инотропного эффекта [1], увеличению конечного диастолического объема и сердечного индекса [13]. Важным положительным свойством НА является то, что его введение не приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, а следовательно, не увеличивает потребность миокарда в кислороде [5].

Рефрактерный септический шок может потребовать введения высоких доз НА, что приводит к снижению эффективности вводимого препарата. Так, при превышении дозы в $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ происходит значительное снижение эффективности вазопрессора и для дальнейшего повышения артериального давления требуется экспоненциальное увеличение дозы [12, 16, 17]. Дальнейшее увеличение дозы вводимого препарата значительно повышает риск развития НА-опосредованных неблагоприятных реакций: дистального некроза пальцев, ишемии губ, пролежней, нарушения ритма сердца [11].

Современные клинические рекомендации предлагают в данной ситуации дополнительно использовать вазопрессин в дозе, не превышающей $0,03 \text{ ЕД/мин}$, или адреналин в дозе, необходимой для поддержания целевых показателей гемодинамики [20].

Использование комбинации двух адренергических препаратов может оказаться недостаточно эффективным ввиду снижения чувствительности соответствующих рецепторов, а увеличение суммарной дозы катехоламинов приводит к риску возникновения побочных эффектов [18]. Предотвратить подобные нежелательные реакции призвано сочетанное использование адренергических и неадренергических препаратов [1, 10, 15]. На территории России единственным разрешенным к клиническому применению вазопрессорным препаратом некатехоламинового ряда является терлипрессин (ТР). В настоящий момент имеются лишь пилотные исследования, указывающие на возможную эффективность комбинации НА и ТР [24, 26]. При этом не существует четких рекомендаций по применению ТР при септическом шоке, что ограничивает его использование в клинической практике.

Цель работы: изучить эффективность и безопасность применения ТР в качестве дополнительного вазопрессора при септическом шоке.

Общая характеристика больных и методы исследования

Протокол исследования и информированное согласие одобрены независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского».

Проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование эффективности сочетанной терапии септического шока НА и ТР (группа исследования) по сравнению с монотерапией НА (контрольная группа). В исследование включено 79 пациентов с установленным диагнозом септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3» [21].

Критерии включения:

- возраст больных 18–75 лет;
- пациенты в состоянии септического шока, для поддержания целевых показателей гемодинамики которым требуется введение НА в дозе $\geq 0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$;
- промежуток времени не более 24 ч от начала развития септического шока;
- продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на момент включения в исследование не более 24 ч;
- оценка по SOFA на момент включения в исследование 8–14 баллов.

Критерии невключения:

- онкологическое заболевание;
- беременность;
- гемодинамически значимые пороки сердца.

Критерии исключения:

- хирургические осложнения, обусловленные оперативным вмешательством (массивная кровопотеря);
- повторное развитие септического шока во время пребывания в стационаре;
- отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании.

Согласие на участие в исследовании лиц в бессознательном состоянии подписывалось консилиумом врачей лечебного учреждения, законным представителем пациента (если возможно обеспечить его присутствие) и врачом-исследователем.

Тактика интенсивной терапии септического шока строилась в соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign (SSC) [21]. Стартовая антибактериальная терапия подразумевала применение препаратов широкого спектра действия, после верификации возбудителя и определения чувствительности проводилась коррекция проводимой терапии. Основные принципы инфузионной терапии также определялись SSC [21]. Назначение низкомолекулярных гепаринов проводили всем пациентам, не имеющим признаков кровотечения. При высоком риске тромбоэмболических осложнений назначали терапевтическую дозу антикоагулянтов [23].

Круглосуточный мониторинг витальных функций проводили в соответствии с Гарвардским стандартом.

Решение о назначении ТР больному принималось индивидуально врачебным консилиумом, состоящим из врача (анестезиолога-реаниматолога), начальника отделения реанимации и лечащего врача или лиц, их замещающих.

Больные в зависимости от типа вазопрессорной поддержки были распределены в одну из групп:

– группа 1 (контрольная). Пациенты, вазопрессорную поддержку которым проводили НА в дозе, необходимой для поддержания целевых показателей гемодинамики (AD_{cp} более 65 мм рт. ст.). Включение в группу проводили ретроспективно на основании изучения историй болезни;

– группа 2 (исследовательская). Пациенты, вазопрессорную поддержку которым осуществляли двумя препаратами: инфузией ТР в фиксированной дозе $1,3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, а также инфузией НА в дозе, необходимой для поддержания целевых показателей гемодинамики. Продолжительность инфузии ТР ограничивалась 3 сут. При сохранении необходимости в вазопрессорной поддержке выше указанного срока использовали НА в возрастающих дозах, обеспечивающих поддержание целевых показателей гемодинамики.

Досрочное прекращение инфузии ТР было возможно при снижении потребности в НА $< 0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в течение 6 ч.

При возникновении осложнений, опосредованных введением ТР, инфузию препарата прекращали. Возобновление инфузии было возможно только спустя 6 ч, при условии регрессирования возникших осложнений.

Пациентам обеих групп при неэффективности проводимой вазопрессорной поддержки и достижения дозы НА в $1,0 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ по усмотрению лечащего врача в качестве дополнительной терапии начинали инфузию раствора адреналина в стартовой дозе $0,15 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$, коррекцию вводимой дозы проводили с шагом $0,02 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ интервалом в 5 мин до достижения целевых параметров гемодинамики.

В ходе исследования оценке и статистическому анализу подвергли следующие показатели: среднее артериальное давление, частота возникновения острого почечного повреждения (ОПП), потребность в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ), длительность вазопрессорной поддержки, доза НА, необходимая для поддержания целевых показателей гемодинамики, длительность ИВЛ, концентрации креатинина и прокальцитонина, индекс оксигенации, 28-дневная летальность; проводился анализ комбинированных исходов.

Фиксирование показателей осуществляли в следующих контрольных точках: на момент включения в исследование, спустя 24, 48 и 72 ч. Категориальные показатели фиксировались на 28-е сут.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistica 7.0 и MedCalc 12.5.0. Данные, не отвечающее критериям нормального распределения, представлены в виде медианы и

межквартильного интервала. Межгрупповая статистическая значимость для непрерывных переменных определялась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных переменных проводили методом оценки частот. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование включено 79 пациентов с установленным диагнозом септического шока. Ретроспективно в контрольную группу включено 39 больных, группу исследования составили 40 больных, находившихся на лечении в отделениях реанимации в 2018–2019 гг.

Больные в обеих группах существенно не различались по антропометрическим, демографическим показателям, этиологии возникновения септического шока, клинико-лабораторным показателям (межгрупповые различия статистически незначимы; $p > 0,05$) (табл. 1).

Влияние на летальность и комбинированный исход

Использование ТР в качестве второго вазопрессорного агента обозначило тенденцию к снижению вероятности летального исхода при септическом шоке, но данный показатель оказался статистически незначимым: OR 0,86 [95% CI 0,35–2,09], $p = 0,74$.

В контрольной группе 28-дневная летальность составила 46,2% (18 больных), в группе исследования – 42,5% (17 больных). Проведенный анализ выживаемости методом построения кривой Каплана – Майера (рис. 1) не выявил статистически значимого снижения летальности в исследуемой группе ($p = 0,47$).

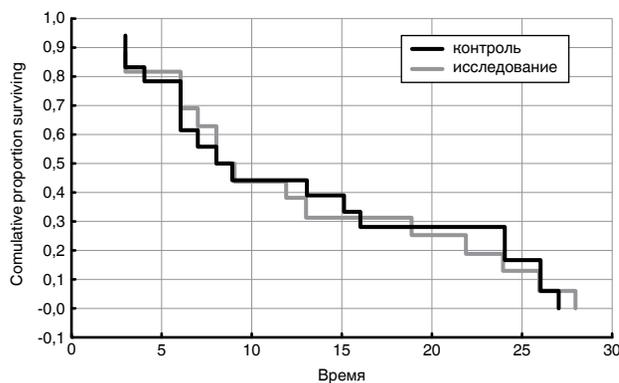


Рис. 1. Анализ выживаемости по кривой Каплана Майера

Fig. 1. Kaplan-Meier survival analysis

В течение всего периода наблюдения у пациентов исследуемой группы значимо не снизились шансы возникновения осложнений, являющихся также составляющими комбинированного исхода:

- ишемия пальцев: OR 1,5 [95% CI 0,23–9,5] при $p = 0,66$;

- мезентериальный тромбоз: OR 0,97 [95% CI 0,059–16,14] при $p = 0,98$;

Таблица 1. Характеристика групп пациентов и значение биохимических показателей на этапе включения в исследование

Table 1. Description of the patients' groups and the value of biochemical parameters by inclusion in the study

Показатели	Контрольная группа, n = 39	НА+ТР, n = 40	P
Женщины, количество (%)	14 (36%)	17 (42,5%)	0,691
Возраст, годы	59,49 ± 8,24	59,98 ± 7,48	0,784
Масса тела, кг	79,56 ± 15,62	79,98 ± 17,31	0,912
Рост, см	173,51 ± 6,26	172,95 ± 7,76	0,724
ИМТ	26,38 ± 4,84	26,73 ± 5,44	0,768
ШНГ	12,0 [10,0–13,0]	11,0 [9,5–13,0]	0,593
ЧСС, уд/мин	97,0 [94,0–105,0]	90,5 [87,0–99,0]	0,233
АД _{ср} , мм рт. ст.	57,0 [54,0–59,0]	56,0 [54,0–58,0]	0,474
РаО ₂ /FIO ₂	189,0 [178,0–210,0]	195,0 [180,0–208,0]	0,845
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	136,0 [84,0–175,0]	140,0 [94,0–178,5]	0,483
Билирубин, мкмоль/л	26,0 [19,0–33,0]	27,0 [19,5–39,5]	0,195
Креатинин, мкмоль/л	115,0 [87,0–154,0]	132,0 [90,0–166,0]	0,133
Диурез, мл/сут	1 200,0 [700,0–1 900,0]	1 200,0 [500,0–2 400,0]	0,825
SOFA, баллы	11,0 [9,0–14,0]	10,5 [9,0–13,5]	0,798
НА, мкг · кг ⁻¹ · мин ⁻¹	0,57 [0,53–0,62]	0,54 [0,53–0,61]	0,630
Лактат, ммоль/л	4,2 [2,9–5,5]	3,9 [3,1–5,5]	0,806
Прокальцитонин, нг/мл	12,6 [8,65–16,80]	11,96 [9,35–16,40]	0,941

Примечание: данные указаны как среднее ± стандартное отклонение и медиана [межквартильный интервал]

- диарея: OR 2,0 [95% CI 0,17–22,99] при $p = 0,58$;
- инфаркт миокарда или вновь выявленная ишемия: OR 2,0 [95% CI 0,17–22,99] при $p = 0,58$;
- нарушения ритма сердца: OR 0,63 [95% CI 0,1–4,0] при $p = 0,49$;
- ОПП: OR 0,63 [95% CI 0,26–1,54] при $p = 0,31$.

Зарегистрированные случаи ишемии пальцев не потребовали оперативного лечения в последующем. В исследуемой группе после прекращения инфузии ТР клинические проявления регрессировали полностью и при возобновлении инфузии препарата спустя 6 ч более не возникали.

Применение ТР не повлияло на композитный исход в исследуемой группе: U-критерий Манна – Уитни не показал статистически значимой разницы между контрольной и исследуемой группами 1,0 [0–2,0] и 1,0 [0–2,0] при $p = 0,59$.

Потребность в вазопрессорной поддержке и проведении ИВЛ

Применение ТР позволило уменьшить потребность в НА в течение первых 3 сут. U-критерий Манна – Уитни показал статистически значимую разницу в среднесуточной потребности вазопрессора ($p = 0,015$) между контрольной и исследуемой группами в этот период 0,68 и 0,55 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ соответственно.

В течение всего периода введения ТР в группе исследования сохранялась статистически значимая разница в дозе НА, необходимого для поддержания целевых параметров гемодинамики (рис. 2):

- в 1-е сут доза НА составила: в контрольной группе – 0,69 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,5–0,94], в исследуемой – 0,53 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,41–0,79] ($p = 0,015$);

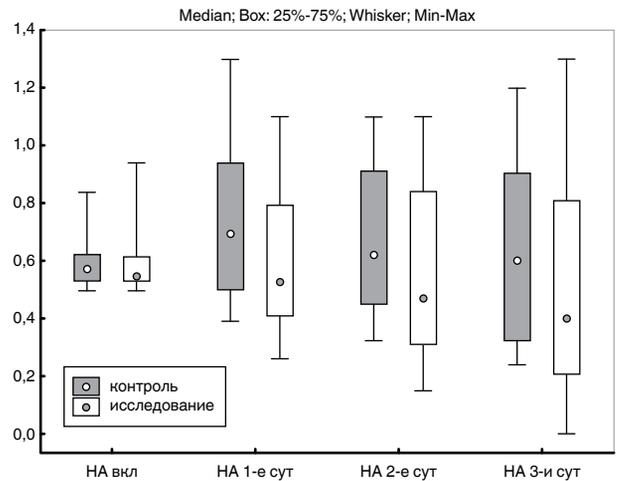


Рис. 2. Доза НА, необходимая для поддержания АД_{ср} не менее 65 мм рт. ст.

Примечание: доза НА представлена в виде медианы, межквартильного интервала, максимального и минимального значения

Fig. 2. The dose of norepinephrine to support the mean BP of at least 65 mm Hg.

Note: NA dose is presented as median, interquartile range, maximum and minimum values

- во 2-е сут: 0,62 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,45–0,91] – в контрольной группе, 0,47 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,31–0,84] – в группе исследования ($p = 0,013$);
- в 3-и сут: 0,6 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,32–0,90] – в контрольной группе, 0,4 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹ [0,21–0,81] – в группе исследования ($p = 0,036$).

Необходимость применения вазопрессорной поддержки в исследуемой группе сохранялась на протяжении 6,0 сут [5,0–8,0], в контрольной группе – в течение 8,0 сут [6,0–11,0], при этом статистические различия являлись статистически значимыми ($p = 0,023$).

Применение ТР не привело к снижению необходимости в проведении ИВЛ, в исследуемой группе она потребовалась 39 пациентам, в контрольной – 38 ($p = 0,56$). Использование препарата позволило сократить продолжительность вентиляции легких: в контрольной группе количество дней без ИВЛ – 6 [1–18], в группе исследования – 16 дней [2–22] ($p = 0,019$).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что ТР является единственным фактором влияния на длительность ИВЛ, имеющим статистически значимый коэффициент регрессии ($p = 0,039$).

Концентрация креатинина, частота ОПП и потребность в ЗПТ

Применение ТР привело к статистически значимому снижению концентрации креатинина в исследуемой группе:

- в 1-е сут концентрация креатинина составила: в контрольной группе – 126,0 [97,0–189,0], в исследуемой группе – 107,0 [80,5–136,5] ($p = 0,04$);

- во 2-е сут: в контрольной группе – 126,0 [94,0–165,0], в исследуемой группе – 100,5 [86,0–128,0] ($p = 0,02$);

- в 3-и сут: в контрольной группе – 129,0 [91,0–168,0], в исследуемой группе – 91,0 [80,0–128,5] ($p = 0,03$).

Однако это никак не повлияло на частоту возникновения ОПП. В контрольной группе ОПП зарегистрировано у 22 (56%) из 39 человек, в исследуемой группе – у 18 (45%) из 40 человек, выявленные различия являются статистически незначимыми ($p = 0,56$).

Применение ТР не привело к снижению вероятности применения ЗПТ, OR 0,62 [95% CI 0,24–1,56] при $p = 0,31$. В группе исследования проведение ЗПТ потребовалось 12 (30%) пациентам, в то время как в контрольной группе 16 (41%) пациентам, выявленные различия являются статистически незначимыми ($p = 0,48$).

Изменение концентрации прокальцитонина и лактата

Применение ТР не продемонстрировало положительного эффекта на изменение сывороточной концентрации прокальцитонина, его концентрации были сопоставимы на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей прокальцитонина (нг/мл)

Table 2. Changes of procalcitonin levels (ng/ml)

Группы	Включение	1-е сут	2-е сут	3-и сут
НА	12,6 [8,65–16,80]	10,2 [8,1–18,6]	8,48 [6,31–15,90]	7,1 [6,1–16,1]
НА + ТР	11,96 [9,35–16,40]	10,94 [7,40–16,17]	8,4 [6,70–14,75]	7,75 [6,30–13,65]
p	0,94	0,87	0,73	0,69

Примечание: здесь и в табл. 3 данные указаны как медиана [межквартильный интервал]

Применение ТР с 1-х сут приводило к снижению концентрации лактата в исследуемой группе:

- спустя 24 ч концентрация лактата в контрольной группе составила 3,9 [3,0–5,0], в исследуемой группе – 2,98 [2,50–4,65] при $p = 0,017$;

- спустя 48 ч концентрация лактата у пациентов контрольной группы составила 3,7 [2,7–4,7], группы исследования – 2,77 [2,40–4,25] при $p = 0,039$;

- спустя 72 ч у пациентов контрольной группы концентрация составила 3,4 [2,69–4,90], группы исследования – 2,62 [2,38–4,25] при $p = 0,012$.

SOFA

В исследуемой группе начиная с 1-х сут быстрее происходил регресс по шкале SOFA (рис. 3), что сохранялось на протяжении всего времени введения исследуемого препарата. В течение 1-х сут выявлена лишь тенденция к снижению показателя, и она не являлась статистически значимой ($p = 0,056$). Но уже со 2-х сут показатель различался более существенно и различия были статистически значимы (2-е сут – $p = 0,04$; 3-и сут – $p = 0,037$).

Регресс по шкале SOFA преимущественно происходил за счет снижения концентрации креатинина

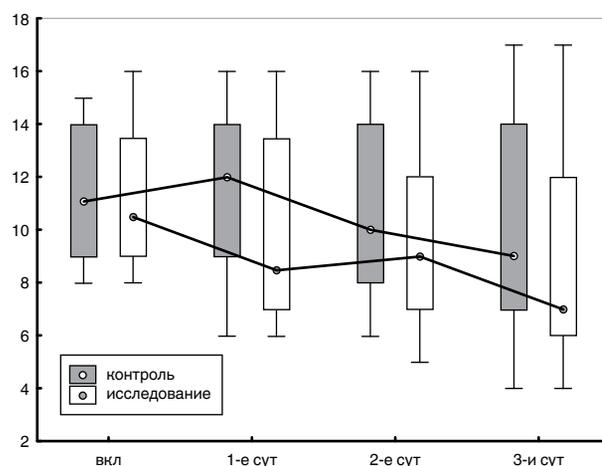


Рис. 3. Динамика состояния по шкале SOFA. Примечание: показатели SOFA представлены в виде медианы, МКИ и максимального и минимального значения

Fig. 3. Changes in the state by the SOFA score

Note: The SOFA scores are presented as median, interquartile range, maximum and minimum values

и улучшения индекса оксигенации. Проведенное сравнение выявило, что применение ТР приводит

ло к статистически значимому улучшению данного показателя (табл. 3).

Таблица 3. Динамика индекса оксигенации

Table 3. Changes in oxygenation index

Группы	1-е сут	2-е сут	3-и сут
НА	204,0 [184,0–230,0]	238,0 [184,0–255,0]	221,0 [185,0–261,0]
НА + ТР	248,0 [190,5–321,5]	258,0 [217,0–307,5]	239,0 [215,0–311,0]
<i>p</i>	0,003	0,009	0,035

Применение ТР позволило значимо снизить время нахождения пациентов в отделении реанимации. Продолжительность пребывания пациентов контрольной группы составила 16 дней [8,0–24,0], а в группе исследования – 12 дней [8,0–14,5], $p = 0,04$.

Все это положительно сказалось на общем времени пребывания пациентов в стационаре: в группе исследования продолжительность госпитализации составила 19,5 дня [9,0–24,5], что было значительно ниже, чем в контрольной группе – 24 дня [9,0–29,0], однако выявленные различия не являются статистически значимыми ($p = 0,12$).

Обсуждение результатов

Проведенное исследование не выявило положительного эффекта ТР на 28-дневную летальность при септическом шоке, хотя ранее опубликованные работы свидетельствовали о такой возможности, продемонстрировав значительное улучшение 7-дневной выживаемости [22, 26]. Отсутствие благоприятного воздействия на 28-дневную летальность, возможно, связано с тем, что непродолжительная инфузия ТР (в течение 3 сут) не позволила преодолеть пациенту ранний период септического шока. Прекращение инфузии препарата приводило к повторному дефициту эндогенного вазопрессина и развитию стойкой гипоперфузии, возникновению необратимых нарушений микроциркуляции и, как следствие, развитию летальных осложнений.

Проведенный анализ композитного исхода не выявил статистической значимости между группами, это позволяет говорить о том, что использование ТР в качестве дополнительного вазопрессорного агента не приводит к увеличению частоты вазопрессор-ассоциированных побочных эффектов по сравнению с монотерапией НА. Полученные данные разнятся с ранее опубликованными, в которых говорится о значительном снижении частоты подобных реакций при применении комбинации НА и ТР по сравнению с монотерапией НА [26]. Полученные различия обусловлены более коротким периодом наблюдения (7 сут) по сравнению с проведенным нами исследованием.

Необходимость применения вазопрессорной поддержки и ИВЛ, по-видимому, снижена за счет

сокращения продолжительности раннего периода септического шока, что отмечают и другие авторы [9, 20]. Применение ТР, предположительно, ограничивает дальнейшее развитие тканевой гипоксии, прогрессирование полиорганной недостаточности и возникновение необратимых изменений в органах и тканях. Это позволяет сократить период восстановления пациентов – уменьшает потребность в вазопрессорной поддержке и проведении ИВЛ и, как следствие, длительность нахождения пациентов в отделении реанимации.

В ходе исследования подтверждено, что небольшая доза ТР, использованная в качестве дополнительного вазопрессорного агента, позволяет улучшить центральную гемодинамику пациентов в состоянии септического шока. Достижение данного положительного эффекта стало возможным, по мнению X. Xiao et al., за счет увеличения тонуса сосудов микроциркуляторного русла и увеличения тканевого кровотока [26]. Именно с данным положительным действием ТР, по всей вероятности, связаны снижение концентрации лактата в артериальной крови, улучшение доставки кислорода и, как следствие, статистически значимое повышение индекса оксигенации, выявленные в ходе данного исследования.

В данном исследовании обнаружено статистически значимое снижение степени органной дисфункции в раннем периоде септического шока. Данный эффект сохранялся только на протяжении периода введения ТР, и начиная с 4-х сут не выявлено статистически значимой разницы по шкале SOFA. По всей видимости, незначительный объем выборки не позволил продемонстрировать положительный эффект ТР на степень органной дисфункции, несмотря на более быстрое ее восстановление у пациентов исследуемой группы.

Все это позволяет говорить о том, что применение небольшой дозы ТР в качестве второго вазопрессорного агента является эффективным методом лечения резистентного септического шока.

Выводы

1. Применение ТР позволяет снизить степень органной дисфункции в раннем периоде септического шока: в 1-е сут по шкале SOFA она достигла 12 баллов [9–14], в исследуемой группе –

8,5 [7,0–13,5]; на 2-е сут – 10 [8–14] и 9 [7–12]; на 3-и сут – 6 [7–14] и [6–12] соответственно.

2. Применение ТР позволило сократить длительность вазопрессорной поддержки. Необходимость применения вазопрессоров в контрольной группе сохранялась на протяжении 8 сут [6,0–11,0],

а в исследуемой группе – в течение 6 сут [5,0–8,0] ($p = 0,023$).

3. Применение ТР сокращает период ИВЛ. Количество дней, свободных от ИВЛ, у пациентов в контрольной группе составило 6,0 [1,0–18,0], в исследуемой группе – 16,0 [2,0–22,0] ($p = 0,039$).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Авдейкин С. Н., Тюрин И. Н., Козлов И. А. Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 19–26. ISSN: 2078-5631.
2. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Громова Е. Г. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. – М.: ИД «АБВпресс», 2018. – 416 с. ISBN: 978-5-903018-55-0.
3. Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Изотова Н. Н. и др. Динамические тесты для оценки восприимчивости к инфузионной нагрузке при септическом шоке // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 108–112. doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-2-108-112.
4. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. Под редакцией И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Т. 2. – 1056 с. ISBN: 978-5-9704-5018-5.
5. Руднов В. А., Кулабухов В. В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4–11. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
6. Сапичева Ю. Ю., Лихванцев В. В., Петровская Э. Л. и др. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. – М., 2015. – 35 с. ISBN: 978-5-98511-299-3.
7. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под редакцией академика РАН Б. Р. Гельфанда. – 4-е издание, дополненное и переработанное. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017 г. ISBN: 978-5-8948-1988-4.
8. Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Проценко Д. Н. и др. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии много профильного стационара // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 42–57. doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
9. Arslantas M. K., Gul F., Kararmaz A. et al. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis // *Intens. Care Med. Exp.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 417–418. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417.
10. Asfar P., Meziani F., Hamel J. et al. High versus low blood-pressure targets in patients with septic shock // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 17. – P. 1583–1593. doi: 10.1056/NEJMoa1312173.
11. Aucht T., Regnier M.-A., Girerd N. et al. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – Vol. 7. – P. 43–51. doi: 10.1186/s13613-017-0261-x.
12. Bassi E., Park M., Azevedo L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock // *Crit. Care Res. Pract.* – 2013. – Article ID 654708, 10 p. doi: 10.1155/2013/654708.
13. Beurton A., Ducrocq N., Aucht T. et al. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock // *Shock.* – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 214–218. doi: 10.1097/SHK.0000000000000579.
14. Burgdorff A.-M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 1303–1310. doi: 10.1177/0300060517743836.
15. Colling K. P., Banton K. L., Beilman G. J. Vasopressors in sepsis // *Surgical Infect.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 202–207. doi:10.1089/sur.2017.255.
16. Jentzer J. C., Coons J. C., Link C. B. et al. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 249–260. doi: 10.1177/1074248414559838.
1. Avdeykin S.N., Tyurin I.N., Kozlov I.A. Management of hemodynamics in severe community acquired pneumonia, complicated by acute respiratory distress syndrome. *Meditsinsky Alfavit.* 2018, vol. 18, no. 2, pp. 19–26. (In Russ.) ISSN: 2078-5631.
2. Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Gromova E.G. *Sepsis: izbrannyye voprosy diagnostiki i lecheniya.* [Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment]. Moscow, ID ABVPress Publ., 2018, 416 p. ISBN: 978-5-903018-55-0.
3. Ilyina Ya.Yu., Fot E.V., Izotova N.N. et al. Dynamic tests for assessing susceptibility to infusion load in septic shock. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 108–112. (In Russ.) doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-2-108-112.
4. *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo: v 2 t.* [Intensive care. National guidelines. 2 volumes]. I.B. Zabolotskikh, D.N. Protsenko, eds., 2nd edition, reviewed and supplemented. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, vol. 2, 1056 p. ISBN: 978-5-9704-5018-5.
5. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 4–11. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
6. Sapicheva Yu.Yu., Likhvantsev V.V., Petrovskaya E.L. et al. *Taktika vedeniya patsiyentov s sepsisom i septicheskim shokom v mnogoprofilnom stacionare.* [Management of patients with sepsis and septic shock in a multidisciplinary hospital]. Moscow, 2015, 35 p. ISBN: 978-5-98511-299-3.
7. *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye.* [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment]. Academician of RAS, B.R. Gelfand, eds., 4th ed., reviewed and supplemented. Moscow, OOO Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2017, ISBN: 978 (-5) -8948-1988-4.
8. Tyurin I.N., Avdeykin S.N., Protsenko D.N. et al. Epidemiology of sepsis in patients admitted to the intensive care unit of a multi-specialty hospital. *Obschaya Reanimatologiya*, 2019, vol. 15, no. 4, pp. 42–57. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
9. Arslantas M.K., Gul F., Kararmaz A. et al. Early administration of low dose norepinephrine for the prevention of organ dysfunctions in patients with sepsis. *Intens. Care Med., Exp.* 2015, vol. 3, no. 1, pp. 417–418. doi: 10.1186/2197-425X-3-S1-A417.
10. Asfar P., Meziani F., Hamel J. et al. High versus low blood-pressure targets in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 17, pp. 1583–1593. doi: 10.1056/NEJMoa1312173.
11. Aucht T., Regnier M.-A., Girerd N. et al. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann. Intens. Care*, 2017, vol. 7, pp. 43–51. doi: 10.1186/s13613-017-0261-x.
12. Bassi E., Park M., Azevedo L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit. Care Res. Pract.*, 2013, Article ID 654708, 10 p. doi: 10.1155/2013/654708.
13. Beurton A., Ducrocq N., Aucht T. et al. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock*, 2016, vol. 46, no. 2, pp. 214–218. doi: 10.1097/SHK.0000000000000579.
14. Burgdorff A.M., Bucher M., Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J. Int. Med. Res.*, 2018, vol. 46, no. 4, pp. 1303–1310. doi: 10.1177/0300060517743836.
15. Colling K.P., Banton K.L., Beilman G.J. Vasopressors in sepsis. *Surgical Infect.*, 2018, vol. 19, no. 2, pp. 202–207. doi:10.1089/sur.2017.255.
16. Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B. et al. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2015, vol. 20, no. 3, pp. 249–260. doi: 10.1177/1074248414559838.

17. Khanna A., English S.W., Wang X.S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 419-430. doi: 10.1056/NEJMoa1704154.
18. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 139-149. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3.
19. Lambden S., Creagh-Brown Ben C., Hunt J. et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 174-182. doi: 10.1186/s13054-018-2102-1.
20. Leone M., Asfar P., Radermacher P. et al. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 101-107. doi:10.1186/s13054-015-0794-z.
21. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Int. Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
22. Sepra N., Nassar A. P., Cardoso S. O. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and metaanalysis of nine randomized controlled trials // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 154-164. doi: 10.1186/cc11469.
23. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775-787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
24. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I. et al. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock // *Hepato-gastroenterology.* – 2012. – Vol. 59, № 116. – P. 1043-1047. doi: 10.5754/hge10550.
25. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory shock // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 18. – P. 1726-1734. doi:10.1056/NEJMra1208943.
26. Xiao X., Zhang J., Wang Y. et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow // *J. Surgical Res.* – 2016. – Vol. 200, № 1. – P. 274-282. doi: 10.1186/s12871-020-00965-4.
17. Khanna A., English S.W., Wang X.S. et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 377, pp. 419-430. doi: 10.1056/NEJMoa1704154.
18. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2013, vol. 11, pp. 139-149. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3.
19. Lambden S., Creagh-Brown Ben C., Hunt J. et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 174-182. doi: 10.1186/s13054-018-2102-1.
20. Leone M., Asfar P., Radermacher P. et al. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, pp. 101-107. doi:10.1186/s13054-015-0794-z.
21. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, pp. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
22. Sepra N., Nassar A.P., Cardoso S.O. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and metaanalysis of nine randomized controlled trials. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, pp. 154-164. doi: 10.1186/cc11469.
23. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 775-787. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
24. Svoboda P., Scheer P., Kantorova I. et al. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepato-Gastroenterology*, 2012, vol. 59, no. 116, pp. 1043-1047. doi: 10.5754/hge10550.
25. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 18, pp. 1726-1734. doi:10.1056/NEJMra1208943.
26. Xiao X., Zhang J., Wang Y. et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow. *J. Surgical Res.*, 2016, vol. 200, no. 1, pp. 274-282. doi: 10.1186/s12871-020-00965-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Кочкин Александр Александрович
 научный сотрудник отделения реаниматологии.
 Тел./факс: +7 (495) 929 58 04.
 E-mail: favor2991@mail.ru

Лихванцев Валерий Владимирович
 доктор медицинских наук, профессор,
 главный научный сотрудник отделения реаниматологии.
 Тел.: +7 (495) 694 65 05.
 E-mail: lik0704@gmail.com

Каданцева Кристина Кирилловна
 НИИ общей реаниматологии
 им. В. А. Неговского,
 научный сотрудник лаборатории
 органопroteкции при критических состояниях.
 Тел./факс: +7 (495) 641 30 06.
 E-mail: kristina161093@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.

Aleksandr A. Kochkin
 Researcher of Intensive Care Department.
 Phone/Fax: +7 (495) 929 58 04.
 Email: favor2991@mail.ru

Valeriy V. Likhvantsev
 Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Department.
 Phone: +7 (495) 694 65 05.
 Email: lik0704@gmail.com

Kristina K. Kadantseva
 V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology,
 Researcher of the Laboratory of Organ Protection in Critical States.
 Phone/Fax: +7 (495) 641 30 06.
 Email: kristina161093@gmail.com



Влияние гипокапнии на системную перфузию у пациентов с гемодинамикой единственного желудочка после хирургической коррекции

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

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

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить взаимосвязь артериальной гипокапнии и системной гипоперфузии у новорожденных с единственным желудочком сердца, которым проводят искусственную вентиляцию легких после гемодинамической коррекции врожденного порока сердца.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 125 новорожденных с врожденными пороками сердца. Проведен анализ показателей газового состава артериальной и центральной венозной крови в послеоперационном периоде у новорожденных, оперированных с параллельным кровообращением, в зависимости от признаков артериальной гипокапнии и нарушения системной перфузии. Всего отобрано 670 пар результатов лабораторных исследований.

Результаты. По признаку наличие/отсутствие гипокапнии (PaCO₂ менее 35 мм рт. ст.) сформировано две группы: «Г-0» (гипокапнический вариант одножелудочковой циркуляции, n = 44) и «Г-1» (PaCO₂ более 35 мм рт. ст., n = 40). В 32 (38%) наблюдениях уровень системной перфузии находился в пределах референсных значений, в 52 (62%) – выявлена системная гипоперфузия. В пробах группы «Г-1» признаки острой сердечной недостаточности (ОСН) отмечены в 20 случаях. Наиболее выраженная межгрупповая разница параметрических данных наблюдалась среди показателей, отражающих потребление кислорода и, как следствие, скорость системного потока (PO₂ в венозной крови, сатурация смешанной венозной крови, артериовенозная разница по насыщению крови кислородом, содержание кислорода в венозной крови, коэффициент экстракции кислорода, артериовенозная разница по СО₂). Кроме того, маркеры ОСН (артериовенозная разница по насыщению крови кислородом, коэффициент экстракции кислородом, артериовенозная разница по СО₂) имели сильную корреляционную связь с признаком системной гипоперфузии. У пациентов гипокапнической группы определена тенденция к более выраженной десатурации венозной крови, а также отмечены более высокие параметры артериовенозной разницы по насыщению крови кислородом, содержанию кислорода в венозной крови, коэффициенту экстракции кислорода, артериовенозной разницы по СО₂.

Выводы. Артериальная гипокапния может быть признаком гиперциркуляции потока крови в малом круге кровообращения и снижения системного потока крови у новорожденных с физиологией единого желудочка после гемодинамической коррекции врожденного порока сердца. При ведении новорожденных с параллельной циркуляцией необходимо избегать гипокапнии как фактора, способствующего перераспределению потока крови слева направо и развитию системной гипоперфузии.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, новорожденные, синдром малого сердечного выброса, острая сердечная недостаточность, единственный желудочек сердца

Для цитирования: Наумов А. Б., Хубулава Г. Г., Александрович Ю. С., Марченко С. П., Пшенисннов К. В., Пилугов Н. Г. Влияние гипокапнии на системную перфузию у пациентов с гемодинамикой единственного желудочка после хирургической коррекции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 65-74. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-65-74

The effect of hypocapnia on systemic perfusion in patients with single ventricle after surgery

A. B. NAUMOV¹, G. G. KHUBULAVA², YU. S. ALEKSANDROVICH¹, S. P. MARCHENKO², K. V. PSHENISNOV¹, N. G. PILYUGOV¹

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

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

ABSTRACT

The objective: the aim of the study was to identify the relationship between arterial hypocapnia and systemic hypoperfusion in newborns with single ventricular physiology after hemodynamic correction of congenital heart disease.

Subjects and methods. 125 newborns with congenital heart defects operated from 2014 to 2018 were examined retrospectively. Arterial and central venous blood gases were collected in the postoperative period. A total of 670 pairs of laboratory results were selected.

Results. Based on the presence/absence of hypocapnia (PaCO₂ less than 35 mm Hg), 2 groups were formed. Group G-0 (the hypocapnic variant of the single-ventricular circulation) comprised 44 observations. Group G-1 (PaCO₂ more than 35 mm Hg) included 40 observations. In 32 (38%) cases the level of systemic perfusion was within the normal range, in 52 (62%) cases, systemic hypoperfusion was detected. In samples corresponding to Group G-1, signs of DOS were observed in 20 cases. The study showed that the most pronounced intergroup difference in parametric data was observed among indicators reflecting oxygen consumption and, as a consequence, the system flow rate (PO₂ in mixed venous blood, saturation in mixed venous blood, arterio-venous difference in saturation, O₂ content in venous blood, O₂ extraction ratio, arterio-venous difference in PCO₂). In addition, the HF markers such as arterio-venous difference in saturation, O₂ extraction ratio, arterio-venous difference in PCO₂ had a strong correlation with the signs of systemic hypoperfusion. In the hypocapnic group, the tendency for more pronounced desaturation of venous blood was determined, and a higher arterio-venous difference in saturation, O₂ content in venous blood, O₂ extraction ratio, and arterio-venous difference in PCO₂ parameters were also noted.

Conclusions. Arterial hypocapnia may be a sign of pulmonary overflow and reduction of systemic blood flow in newborns with single ventricular physiology, after hemodynamic correction of congenital heart disease. When managing newborns with parallel circulation, hypocapnia should be avoided as a factor contributing to the redistribution of blood flow from left to right and the development of systemic hypoperfusion.

Key words: congenital heart disease, newborns, low cardiac output syndrome, heart failure, single ventricle

For citations: Naumov A.B., Khubulava G.G., Aleksandrovich Yu.S., Marchenko S.P., Pshenisnov K.V., Pilyugov N.G. The effect of hypocapnia on systemic perfusion in patients with single ventricle after surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 65-74. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-65-74

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Aleksey B. Naumov
Email: naumov99@gmail.com

Важной задачей ведения новорожденных с физиологией гемодинамики функционально единого желудочка является поддержание адекватности системной перфузии. Это зависит не только от анатомического варианта врожденного порока, но и от гемодинамического и метаболического статусов [1, 23]. Патологические особенности коррекции нарушений кровообращения, развивающихся в до- и послеоперационном периоде у новорожденных с физиологией единого желудочка, зависят от множества факторов, и послеоперационное лечение таких больных сфокусировано на оптимизации системного выброса, респираторного статуса и нивелирования эффектов искусственного кровообращения [28].

Развитие системной гипоперфузии при гемодинамической коррекции порока свойственно новорожденным с функционально единым желудочком из-за необходимости перераспределения сердечного выброса и поддержания параллельного легочного и системного кровообращения. Системная доставка кислорода зависима от баланса между легочным и системным кровотоком [8]. В этих условиях своевременная коррекция баланса легочного и системного кровотока основывается на точном понимании характера нарушений гемодинамического статуса [11, 19, 27] и своевременная его стабилизация позволит избежать потенциальных осложнений послеоперационного периода [1, 2]. Основными маркерами системного потока крови являются: сатурация смешанной венозной крови (SvO_2), артериовенозная разница по кислороду ($Sa-vO_2$), коэффициент экстракции кислорода (O_2ER), артериовенозная разница по углекислому газу ($dpCO_2$) [4, 6, 12, 13, 20, 25]. Выраженность рециркуляции крови в малом круге кровообращения зависит от легочного сосудистого сопротивления, его снижение при параллельной циркуляции является причиной увеличения лево-правого сброса и, как следствие, уменьшения потока крови в систему [7].

В то же время хорошо описаны эффекты влияния гипервентиляции и гиповентиляции у новорожденных на гемодинамику [10], в основе которых лежит эффект уменьшения легочного сосудистого сопротивления при гипокапнии [26]. Это создает предпосылки при параллельном кровообращении к нарушению баланса системного и легочного кровотока и может приводить к уменьшению системного потока крови [22]. Именно эти обстоятельства, определяющие гипотезу, что резистентная гипокапния может поддерживать системную гипоперфузию и являться маркером изменения потока крови в пользу малого круга кровообращения, определили цель нашего исследования.

Цель: выявить взаимосвязь артериальной гипокапнии и системной гипоперфузии у новорожденных с одножелудочковым кровообращением, которым проводят искусственную вентиляцию

легких (ИВЛ) после гемодинамической коррекции врожденного порока сердца (ВПС).

Материалы и методы

Ретроспективно изучены клиничко-лабораторные данные 52 новорожденных с ВПС, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией перинатального центра Клинической больницы ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России в период с 2014 по 2018 г. В исследование включены новорожденные с параллельным кровообращением, перенесшие гемодинамическую коррекцию. Оценивали результаты газового состава артериальной и центральной венозной крови, взятые одновременно.

Основные критерии отбора результатов парных проб крови: 1) наличие парного результата газового состава крови при отборе артериальной и венозной крови с интервалом не более 5 мин; 2) наличие точных данных о параметрах респираторной поддержки в момент отбора проб крови; 3) наличие эхокардиографических данных на момент отбора проб, позволяющих подтвердить/исключить нарушение системного потока крови.

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

Всего для представления к включению в исследование отобрано 125 пациентов и 670 пар результатов лабораторных исследований. Критериям включения в исследование соответствовали 84 пробы от 52 детей. После обработки данных пробы разделены по признаку «гипокапния». Все случаи, имевшие уровень $PaCO_2$ менее 35 мм рт. ст., включены в группу гипокапнии («Г-0»), остальные – в группу «Г-1».

Общая характеристика пациентов представлена в таблицах 1–4.

Риск хирургического вмешательства оценивали по шкале Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS) [15, 17]. По этой классификации к 3-й категории риска отнесено 44 пациента, к 4-й категории – 1, к 6-й категории – 7. Оперативные вмешательства у 13 пациентов выполнены в условиях искусственного кровообращения.

В раннем послеоперационном периоде осуществляли медикаментозную коррекцию гемодинамических нарушений путем постоянного микроструйного введения инотропных и вазоактивных препаратов. В момент взятия проб дозы используемых препаратов были следующие: адреналин $0,08 (0,03 : 0,12; 0,0-0,2)$ мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹, норадреналин $0,04 (0,02 : 0,05; 0,0-0,08)$ мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹, нитроглицерин $0,5 (0,3 : 2,0; 0,0-4,0)$ мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹.

Всем детям в раннем послеоперационном периоде проводили инвазивную ИВЛ при помощи аппарата

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Description of the patients

Показатель	М (95% ДИ)	Ме (мин–макс)
Возраст, сутки	11,2 (8,7–13,6)	1–27
Гестационный возраст, недели	38,3 (37,9–38,6)	38 (35–40)
Масса тела, г	3 334 (3 195–3 482)	3 300 (2 350–4 150)
RACHS	4 (3,6–4,4)	3 (3–6)
RACHS_risk	64,5 (54,3–74,6)	93,6 (11–121)
Длительность пребывания в ОРИТ	20 (17–24)	18 (1–55)

Таблица 2. Общая характеристика групп

Table 2. General description of the groups

Показатель	Количество, n (%)
Пол (м/ж)	29 мальчиков (55%), 23 девочки (45%)
Генетический синдром	30 (57%)
Множественные пороки	22 (42%)
Операции с искусственным кровообращением	12 (23%)

Таблица 3. Распределение пациентов по виду врожденного порока сердца

Table 3. Distribution of patients by the type of congenital heart disease

Вид порока	Количество, n (%)
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	12 (23,1%)
Комплекс гипоплазии левых отделов	18 (34,6%)
Несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации	5 (9,6%)
Единый желудочек сердца: двуприточный левый желудочек	2 (3,8%)
Атрезия легочной артерии	6 (11,5%)
Множественные дефекты межжелудочковой перегородки	1 (1,9%)
Аортолегочное окно, множественные дефекты межжелудочковой перегородки	1 (1,9%)
Несбалансированная атриовентрикулярная коммуникация, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, синдром Дауна	2 (3,8%)
Единый желудочек сердца: атрезия трикуспидального клапана	3 (5,8%)
Перерыв дуги аорты, дефект межжелудочковой перегородки, синдром Ди Джорджи	1 (1,9%)
Аномалия Тауссиг – Бинга, гипоплазия дуги, коарктация аорты	1 (1,9%)

Таблица 4. Виды оперативных вмешательств у 52 новорожденных (гемодинамическая коррекция)

Table 4. Types of surgery in 52 newborns (hemodynamic correction)

Вид оперативного вмешательства	Количество, n (%)
Операция Норвуда (шунт Сано)	2 (3,8%)
Операция Норвуда (модифицированный шунт Блелока – Тауссиг)	4 (7,7%)
Стентирование открытого артериального протока, билатеральное суживание ветвей легочной артерии	27 (52%)
Модифицированный шунт Блелока – Тауссиг	14 (27%)
Мельбурн шунт	1 (1,9)
Суживание ветвей легочной артерии	3 (5,7%)
Операция Дамуса – Кея – Стансела, модифицированный шунт Блелока – Тауссиг	1 (1,9%)

«Puritan Bennet 840» (США) с управлением вдохом по давлению с дотацией кислорода по показаниям. Параметры вентиляции рассчитывали и выставляли для обеспечения нормовентиляции. В момент взятия лабораторных проб значения дыхательного объема составили 6,5 (5,1–7,3) мл/кг, минутной вентиляции –

178 (155–210) мл/кг в 1 мин. Данные параметры обеспечены при пиковом давлении в контуре 18 (14–25) см вод. ст., использованное положительное давление в конце выдоха составляло 5,5 (3–8) см вод. ст.

Осуществляли мониторинг электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, артериального

давления по инвазивной и неинвазивной методике, центрального венозного давления, температуры тела.

Анализ газового состава проб крови проводили на газоанализаторе «ABL835 Flex» (Radiometer, Дания). Пробы артериальной крови забирали из артериального катетера, а венозной – из центрального венозного катетера, установленного в бассейне верхней полой вены.

Верификацию нарушений системной перфузии осуществляли по сочетанию следующих признаков: 1) наличие инотропной поддержки; 2) олигурия; 3) эхокардиографические данные: снижение скорости потока крови в нисходящей аорте менее $1,9 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$.

Для исследования системного потока крови применяли эхокардиографию с помощью аппарата для ультразвуковых исследований SonoScape (Китай). Производили расчет ударного объема крови в нисходящем отделе дуги аорты после отхождения левой подключичной артерии. Определяли в 2D-режиме диаметр исследуемого участка аорты, в этом же месте с помощью пульсового доплера определяли интегральную скорость кровотока [5, 11]. Ударный объем (УО) и сердечный индекс (СИ) рассчитывали по формулам:

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

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

$$\text{СИ л/мин/м}^2 = \frac{\text{Ударный объем сердца} \times \text{Частота сердечных сокращений}}{\text{Площадь поверхности тела}}$$

Артериовенозная разница по сатурации кислорода

$$Sa-vO_2 (\%) = SaO_2 - SvO_2,$$

где $Sa-vO_2$ – артериовенозная разница по насыщению крови кислородом, SaO_2 – сатурация артериальной крови, SvO_2 – сатурация венозной крови.

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

$$dpCO_2 (\text{мм рт. ст.}) = PaCO_2 - PvCO_2,$$

где $dpCO_2$ – артериовенозная разница по парциальному давлению углекислого газа; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; $PvCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в венозной крови.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили в пакетах программ Microsoft Excel-2010 и IBM SPSS Statistics-22. В связи с тем что не все данные соответствовали закону о нормальном распределении, использовали методы непараметрической статистики. Показатели количественных признаков представлены в виде медианы (Me), минимального (мин) и максимального (макс) значений. Также данные представлялись в виде среднего значения с указанием 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки

статистической значимости различий частот применяли метод Пирсона с указанием коэффициента согласия χ^2 , уровня значимости – p , также рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием 95% ДИ. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического метода Спирмена rs с указанием коэффициента S и уровня значимости p . Оценку различий числовых значений выполняли по критерию Уилкоксона для связанных групп с указанием коэффициента Z и уровня значимости p . Критерием уровня значимости в исследовании принято p менее 0,05 [3].

Результаты

В группу «Г-0» (гипокапнический вариант одноклеточковой циркуляции) включили 44 наблюдения, в группу «Г-1» ($PaCO_2$ более 35 мм рт. ст.) – 40 наблюдений. При оценке системной перфузии внутри всей выборки в 32 (38%) случаях выявлена нормальная перфузия, в 52 (62%) – верифицирована системная гипоперфузия. Среди оцененных проб из группы гипокапнии признаки нарушения системного потока были в 32 случаях. В пробах группы «Г-1» признаки острой сердечной недостаточности выявлены в 20 случаях.

При сравнении лабораторных данных установлены следующие отличительные для этих групп особенности. Уровень артериального рН в группе гипокапнии был существенно сдвинут в щелочную сторону. Уровень PCO_2 , как основной признак разделения групп, также, естественно, был неодинаковым. Не было существенной разницы в показателях оксигенации артериальной крови (PaO_2 , SO_2 , CaO_2). Не обнаружено существенной межгрупповой разницы по показателям кислотно-основного состояния (ВЕ, HCO_3) (табл. 5 и 6). Однако выявлены выраженные отличия при оценке уровня лактата артериальной крови, и этот показатель имел прямую корреляционную связь с признаком системной гипоперфузии (корреляция Спирмена: $rs = 0,65$; $S = 5,6$; $p = 0,001$).

В отличие от показателей артериальной крови, центральный венозный рН показал значимое межгрупповое отличие и среднюю корреляционную связь с признаком «гипоперфузия» (корреляция Спирмена: $rs = 0,54$; $S = 4,1$; $p = 0,001$). Параметры кислотно-основного состояния центральной венозной крови существенно не отличались. Уровень лактата венозной крови, так же как и артериальной крови, был выше в группе гипокапнии и имел такую же корреляционную связь с гипоперфузией. Выявлена значимая межгрупповая разница в уровне центральной венозной сатурации и парциального давления кислорода. Однако корреляционная связь с фактом гипоперфузии у этих показателей оказалась слабая.

Расчетные показатели, характеризующие метаболизм кислорода, показали существенные межгрупповые отличия (табл. 7).

Таблица 5. Основные показатели газообмена и кислотно-основного состояния артериальной крови у пациентов при разделении по фактору артериальная гипокания («Г-1») и отсутствие гипокания («Г-0»)

Table 5. The main parameters of gas exchange and acid-base state of arterial blood in patients when divided by the arterial hypoxemia factor (G-1) and the absence of hypoxemia (G-0)

Параметр	Группа	М (95% ДИ)	Ме (мин-макс)	Z	p
рН	Г-0	7,4 (7,38; 7,42)	7,4 (7,17–7,52)	-5,5	0,001
	Г-1	7,48 (7,46; 7,49)	7,48 (7,37–7,62)		
PCO ₂ , мм рт. ст.	Г-0	41,6 (39,9; 43,2)	40,8 (35,3–54,8)	-7,8	0,001
	Г-1	30,3 (29,2; 31,5)	30,4 (16,5–36,6)		
PO ₂ , мм рт. ст.	Г-0	38,5 (35,8; 41,3)	39,3 (22,4–54,6)	-0,9	0,3
	Г-1	37,1 (34,6; 39,6)	38,3 (23,2–67,7)		
Hb, г/л	Г-0	158 (150; 165)	150 (114–199)	-0,8	0,3
	Г-1	152 (144; 161)	150 (91–220)		
SatO ₂ , %	Г-0	74 (70,5; 77,6)	77,6 (44,6–92,9)	-0,7	0,4
	Г-1	76,2 (72,9; 79,5)	76,5 (57,2–97,1)		
Глюкоза, ммоль/л	Г-0	6,9 (6,3; 7,5)	6,7 (4,3–14,4)	-2,1	0,03
	Г-1	6,1 (5,5; 6,8)	5,8 (1,8–13,6)		
BE, ммоль/л	Г-0	0,5 (-0,8; 1,8)	0,5 (-8,1–7,4)	-1,6	0,1
	Г-1	-0,9 (-2; 0,2)	-0,2 (-10,7–6)		
HCO ₃ , ммоль/л	Г-0	24,2 (23,1; 25,3)	24,3 (15,4–29,3)	-0,3	0,7
	Г-1	24,1 (23,2; 25)	24,5 (17,5–30,4)		
Лактат, ммоль/л	Г-0	2,8 (2,1; 3,5)	2,1 (0,9–11,3)	-2,4	0,01
	Г-1	4,4 (3,4; 5,4)	2,9 (1,1–13)		

Таблица 6. Основные показатели газообмена и кислотно-основного состояния венозной крови у пациентов при разделении по фактору артериальная гипокания (Г-1) и отсутствие гипокания (Г-0)

Table 6. The main parameters of gas exchange and acid-base state of venous blood in patients when divided by the arterial hypoxemia factor (G-1) and the absence of hypoxemia (G-0)

Параметр	Группа	М (95% ДИ)	Ме (мин-макс)	Z	p
рН	Г-0	7,37 (7,34; 7,39)	7,36 (7,12–7,5)	-3,8	0,001
	Г-1	7,42 (7,4; 7,44)	7,43 (7,29–7,58)		
PvCO ₂ , мм рт. ст.	Г-0	47,9 (45,7; 50,1)	47,4 (37,6–68,1)	-6,1	0,001
	Г-1	38,1 (36,7; 39,5)	38,3 (28,0–47,3)		
PvO ₂ , мм рт. ст.	Г-0	27,6 (25,8; 29,3)	26,3 (18,0–39,2)	-2,5	0,01
	Г-1	24,1 (23; 25,1)	24,7 (17,5–29,4)		
SvO ₂ , мм рт. ст.	Г-0	52,5 (48,9; 56,1)	51,8 (21,0–70,3)	-1,8	0,05
	Г-1	47,9 (44,9; 50,9)	48,4 (22,5–65,7)		
BE, ммоль/л	Г-0	1,5 (0,2; 2,9)	1,7 (-7,4–9,2)	-1,3	0,2
	Г-1	0,5 (-0,5; 1,5)	0,2 (-9,2–7,5)		
HCO ₃ , ммоль/л	Г-0	24,1 (22,9; 25,3)	24,1 (14,8–31,4)	-0,6	0,5
	Г-1	23,7 (22,8; 24,6)	23,9 (16,5–30,1)		
Лактат, ммоль/л	Г-0	2,9 (2,2; 3,6)	2,2 (1,0–12,4)	-2,2	0,02
	Г-1	4,4 (3,4; 5,4)	2,9 (1,1–12,2)		

Коэффициент экстракции кислорода в группе гипокания был существенно выше, чем в группе «Г-1». Этот показатель имел выраженную прямую корреляционную связь ($r_s = 0,763$; $S = 10$; $p = 0,001$) с признаком гипоперфузии. Аналогично SvO₂, концентрация кислорода в венозной крови также была существенно выше у пациентов без гипокания. Концентрация кислорода имела среднюю корреляционную связь с признаком гипоперфузии ($r_s = 0,53$; $S = 4,2$; $p = 0,001$). Концентрация кислорода в артериальной крови в

группах статистически значимо не отличалась, корреляционной связи с признаками сердечной недостаточности не выявлено. Артериовенозная разница по насыщению гемоглобина кислородом и артериовенозная разница по CO₂ были существенно значимо выше в группе гипокания, выявлена прямая корреляционная связь этих показателей с признаком «сердечная недостаточность» (корреляция Спирмена для Sa-vO₂; $r_s = 0,74$; $S = 6,4$; $p = 0,001$. Для dpCO₂; $r_s = 0,7$; $S = 6,3$; $p = 0,028$).

Таблица 7. Основные расчетные показатели транспорта кислорода и углекислого газа при разделении по фактору артериальная гипокания («Г-1») и отсутствие гипокания («Г- 0»)

Table 7. The main estimated parameters of the transport of oxygen and carbon dioxide when divided by the arterial hypoxemia factor (G-1) and the absence of hypoxemia (G-0)

Параметр	Группа	M (95%ДИ)	Me (мин-макс)	Z	p
O ₂ ER, %	Г-0	28,8 (24,7; 32,9)	26,2 (8,1–69,3)	-3	0,002
	Г-1	36,6 (32,8; 40,5)	36,6 (12,2–65,7)		
Sa-vO ₂ , %	Г-0	21,6 (18,3; 24,8)	20,7 (4,3–47,3)	-2,6	0,007
	Г-1	28,3 (24,7; 32)	26,8 (8,8–63,7)		
dpCO ₂ , мм рт. ст.	Г-0	6,4 (5; 7,8)	5,8 (0,8–22,4)	-1,9	0,049
	Г-1	7,8 (6,8; 8,9)	7,8 (1,5–20,5)		
CaO ₂ , мл/л	Г-0	160,2 (151,7; 168,6)	157,7 (106,3–237,7)	-0,3	0,7
	Г-1	160 (150,3; 169,6)	161,3 (81,3–224,5)		
CvO ₂ , мл/л	Г-0	114,6 (105,4; 123,8)	119,4 (43,2–182,1)	-2,1	0,03
	Г-1	101,7 (93,2; 110,1)	106,4 (35,1–157,3)		

Обсуждение

Стабилизация гемодинамических нарушений у пациентов с физиологией кровообращения единого желудочка в значительной степени зависит от поддержания нормального соотношения легочного кровотока к системному. В настоящее время рассматриваются основные возможности выполнения этой задачи посредством уменьшения общего периферического сопротивления малого круга и недопущения выраженной вазоплегии в малом круге кровообращения [14, 29]. Основным маркером смещения потока крови в пользу малого круга кровообращения является артериальная гипероксия (Sat выше 85%), и при значениях сатурации выше 92% отношение легочного кровотока к системному (Qp/Qs) может смещаться до соотношения 5 : 1, что закономерно приводит к обеднению большого круга кровообращения и появлению признаков системной гипоперфузии [8]. Формально функция сердца будет сохранена, может иметь место достаточный ударный объем, однако при различных его уровнях (в зависимости от патологии) происходит смещение потоков крови в малый круг кровообращения. Значительная рециркуляция крови в малом круге кровообращения может приводить не только к гипероксии, но и гипокании даже при обеспечении режимов ИВЛ, соответствующих нормовентиляции [9, 21]. В нашем исследовании оценены лабораторные данные у пациентов, имеющих доказанные признаки наличия или отсутствия системной гипоперфузии. В исследовании отражено, что наиболее выраженная межгрупповая разница параметрических данных наблюдалась среди показателей, отражавших потребление кислорода и, как следствие, скорость системного потока (PvO₂, SvO₂, Sa-vO₂, CvO₂, O₂ER, dpCO₂). Кроме того, маркеры острой сердечной недостаточности Sa-vO₂, O₂ER, dpCO₂ имели сильную корреляционную связь с признаком системной гипоперфузии. У пациентов из гипоканнической группы определена точная тенденция к более выраженной десатурации венозной крови

(снижение PvO₂ и SvO₂), также у них отмечались более высокие параметры Sa-vO₂, CvO₂, O₂ER, dpCO₂. Полученные данные указывают на более низкий системный поток крови в группе гипокании. Несмотря на то что параметры ИВЛ устанавливали в исследовании по общепринятым правилам (с поддержанием дыхательного объема 5–7 мл/кг, минутной вентиляции 200 мл · кг⁻¹ · мин⁻¹) у части пациентов развилась умеренная гипокания. Данное обстоятельство объясняется влиянием ИВЛ на гемодинамику при параллельном кровообращении, уменьшением сопротивления сосудов малого круга и перераспределением потока крови слева направо. Таким образом, наблюдаемая гипокания имела гемодинамическую природу. Такая циркуляционная гипокания поддерживает низкое легочное сосудистое сопротивление, способствует увеличению сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения, что в еще большей степени приводит к перераспределению потока в легочную циркуляцию.

Перечисленные факторы определяют основную тактику стабилизации пациентов с параллельным кровообращением: максимальная редукция элиминации CO₂ для поддержания легочного сосудистого сопротивления, способного удерживать системный поток крови в сбалансированном состоянии. Так, при дополнительном анализе выявлены наблюдения с признаками гиперкапнии: n = 9 (M = 49,0 мм рт. ст., 95% ДИ 46,9–51,1 мм рт. ст.; Me 48 мм рт. ст., мин = 46,9 мм рт. ст., макс – 54,8 мм рт. ст.). Среди них двое пациентов имели O₂ER более 20%, у остальных 7 новорожденных O₂ER был менее 20%. dpCO₂ более 7 мм рт. ст. наблюдалось у 3 больных с признаками гиперкапнии. Из всей выборки признаки системной гипоперфузии встречались у 32 (61,5%) пациентов с циркуляторной гипоканией, у 17 (32,7%) – с нормоканией, у 3 (5,8%) – с гиперкапнией. Признак системной гипоперфузии у пациентов с гиперкапнией наблюдался в 30% случаев (у 3 детей из 9), а среди пациентов с циркуляторной гипоканией в 74% случаев (у 32 детей из 43). Среди

ди пациентов с нормокапнической циркуляцией признак системной гипоперфузии наблюдался у 17 (54,8%) из 31. При сравнении гипокапническая и гиперкапническая группы по факту наличия признака системной гипоперфузии имели значимые статистические различия ($\chi^2 = 5,7, p = 0,016$). Таким образом, циркуляторная гипокапния может указывать на системную гипоперфузию с чувствительностью 72%, специфичностью 50%, $\chi^2 = 4,5, p = 0,043$, ОШ 2,6 (95% ДИ 1,07–6,6). Наличие гиперкапнии, как признак адекватности системного потока, в сравнении с гипокапническим вариантом, показало чувствительность 38,9%, специфичность 91%, $\chi^2 = 7, p = 0,008$. Отношение шансов для адекватного системного потока при гиперкапнии составило 6,7 (95% ДИ 1,5–30,0).

Заключение

Ведение пациентов с анатомией, предполагающей параллельную циркуляцию в условиях гипокапнии, может приводить к выраженному смещению потоков крови в сторону малого круга кровообращения с соответствующим обеднением большого круга кровообращения и развитием признаков системной гипоперфузии. Гиперциркуляция крови в малом круге кровообращения при одножелудочковой гемодинамике не только может приводить к избыточной артериальной оксигенации, но и к значительному выведению углекислого газа. Это обстоятельство и обуславливает развивающуюся артериальную гипокапнию. В исследовании показано, что гемодинамические нарушения достаточно часто сопровождались лабораторными признаками гипервентиляции, несмотря на то, что параметры искусственной вентиляции были настроены с ожиданием на нормокапнический ответ пациента. Наши данные согласуются с результатами исследователей, работающих в этом же направлении [9, 18, 24]. В их работах от-

ражено, что ведение пациентов данной категории в условиях дыхательного ацидоза сопровождается значительно лучшими как гемодинамическими показателями, так и результатами лечения в целом. Часть исследователей убеждены, что для реализации гемодинамического эффекта углекислого газа как фактора, способного ограничить легочный кровоток, дополнительная подача во вдыхаемую смесь CO_2 значительно улучшает исходы лечения после одножелудочковой коррекции у новорожденных [16, 24]. Поэтому развивающийся респираторный алкалоз вследствие гиперциркуляции малого круга может рассматриваться не только как признак увеличения Q_p/Q_s , но и как агрессивный фактор, влияющий на поддержание низкого легочного сопротивления, создающего дополнительные условия для еще большего смещения потока крови в малый круг кровообращения. Таким образом, для нивелирования данного варианта сердечной недостаточности целесообразны недопущение артериальной гипокапнии и обеспечение ведения пациентов в коридоре нормокапнии. Поддержание умеренной гиперкапнии может являться хорошим терапевтическим инструментом для ограничения потока крови в малый круг кровообращения и стабилизации гемодинамики при параллельном кровообращении.

Выводы

1. Артериальная гипокапния может быть признаком гиперциркуляции потока крови в малом круге кровообращения и снижения системного потока крови у новорожденных с физиологией единого желудка после гемодинамической коррекции ВПС.
2. При ведении новорожденных с параллельной циркуляцией необходимо избегать гипокапнии как фактора, способствующего перераспределению потока крови слева направо и развитию системной гипоперфузии.

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. Наумов А. Б., Полушин Ю. С., Хубулава Г. Г. и др. Оценка нарушений системной перфузии у пациентов с единым желудочком сердца на основании параметров газового состава крови // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 6–16. doi:10.21292/2078-5658-2020-17-3-6-16.
2. Селиверстова А. А., Савенкова Н. Д., Хубулава Г. Г. и др. Острое повреждение почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 54–60. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-54-60.
3. Унгуряну Т. Н., Гржибовский А. М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55–60.
4. Хубулава Г. Г., Марченко С. П., Наумов А. Б. и др. Газовый состав крови у новорожденных с нарушением системной перфузии после коррекции врожденных пороков сердца и параллельным кровообращением // Детские болезни сердца и сосудов. – 2019. – Т. 52, № 1. – С. 43–55. doi:10.24022/1810-0686-2019-16-1-43-55.

REFERENCES

1. Naumov A.B., Polushin Yu.S., Khubulava G.G. et al. Systemic perfusion assessment in the patients with univentricular hemodynamics based on blood gas parameters. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 6–16. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2020-17-3-6-16.
2. Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Khubulava G.G. et al. Acute kidney injury in newborns and infants with congenital heart defects after cardiac surgery. *Nephrologiya*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 54–60. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2017-3-54-60.
3. Unguryanu T.N., Grzhibovskiy A.M. Brief recommendations on data description, statistical analysis and presentation in scientific publications. *Ekologiya Cheloveka*, 2011, no. 5, pp. 55–60. (In Russ.)
4. Khubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B. et al. Blood gas composition in newborns with impaired systemic perfusion after correction of congenital heart defects and parallel circulation. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov*, 2019, vol. 52, no. 1, pp. 43–55. (In Russ.) doi:10.24022/1810-0686-2019-16-1-43-55.

5. Хубулава Г. Г., Марченко С. П., Наумов А. Б. и др. Особенности гемодинамического статуса у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде // Вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. - Т. 64, № 1. - С. 30-38. doi:10.21508/1027.
6. Хубулава Г. Г., Наумов А. Б., Марченко С. П. и др. Показатели газового состава крови у новорожденных с синдромом малого выброса после кардиохирургических вмешательств // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НИСССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2018. - Т. 19, № 5. - С. 676-687. doi:10.24022/1810-0694-2018-19-5-676-687.
7. Хубулава Г. Г., Наумов А. Б., Марченко С. П. и др. Теоретические модели показателей гемодинамики и газообмена при одножелудочковой циркуляции // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2019. - Т. 23, № 3. - С. 65. doi:10.21688/1681-3472-2019-3-65-75.
8. Barnea O., Santamore W. P., Rossi A. et al. Estimation of oxygen delivery in newborns with a univentricular circulation // Circulation. - 1998. Vol. 98, № 14. - P. 1407-1414. doi:10.1161/01.CIR.98.14.1407.
9. Bradley S. M., Atz A. M., Simsic J. M. et al. Redefining the impact of oxygen and hyperventilation after the Norwood procedure // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2004. - Vol. 127, № 2. - P. 473-480. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.09.028.
10. Chang A. C., Zucker H. A., Hickey P. R. et al. Pulmonary vascular resistance in infants after cardiac surgery: Role of carbon dioxide and hydrogen ion // Crit. Care Med. - 1995. - Vol. 23, № 3. - P. 568-574. doi: 10.1097/00003246-199503000-00024.
11. DeWaal K. A. The methodology of doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants // Int. J. Pediatr. - 2012. - № 3. - P. 1-13. doi:10.1155/2012/680162.
12. Furqan M., Hashmat F., Amanullah M. et al. Venous arterial PCO2 difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. - 2009. - Vol. 19, № 10. - P. 640-643. doi:10.2009/JCPS.640643.
13. Ghanayem N. S., Hoffman G. M., Mussatto K. A. et al. Perioperative monitoring in high-risk infants after stage 1 palliation of univentricular congenital heart disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2010. - Vol. 140, № 4. - P. 857-863. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.05.002.
14. Hauck A., Porta N., Lestrud S. et al. The pulmonary circulation in the single ventricle patient // Child (Basel, Switzerland). - 2017. - Vol. 4, № 8. doi:10.3390/children4080071.
15. Jenkins K. J., Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the risk adjustment in congenital heart surgery (RACHS-1) method // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2002. - Vol. 124, № 1. - P. 97-104. doi:10.1067/mtc.2002.122311.
16. Khawaja A. A., Corridore M., Tobias J. D. A novel technique for the administration of sub-ambient oxygen in the operating room // Cardiol. Res. - 2017. - Vol. 8, № 5. - P. 254-257. doi:10.14740/cr608w.
17. Khubulava G. G., Vogt P. R., Naumov A. B. et al. Strategies to treat acute biventricular failure in borderline left ventricle after primary correction of tetralogy of Fallot: case report // 26th Annu Meet Asian Soc Cardiovasc Thorac Surgery Lect Abstr 26th ASCVS Meet. 2018; 1.
18. Li J., Zhang G., Holtby H. et al. Carbon dioxide-a complex gas in a complex circulation: Its effects on systemic hemodynamics and oxygen transport, cerebral, and splanchnic circulation in neonates after the Norwood procedure // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2008. - Vol. 136, № 5. - P. 1207-1214. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.02.096.
19. Lundell B. P., Casas M. L., Wallgren C. G. Oxygen consumption in infants and children during heart catheterization // Pediatr. Cardiol. - 1996. - Vol. 17, № 4. - P. 207-213. doi:10.1007/BF02524795.
20. Mallat J., Lemyze M., Meddour M. et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients // Ann. Intens. Care. - 2016. - Vol. 6, № 1. - P. 1-9. doi:10.1186/s13613-016-0110-3.
21. Naito Y., Aoki M., Watanabe M. et al. Factors affecting systemic oxygen delivery after Norwood procedure with Sano modification // Ann. Thorac. Surg. - 2010. - Vol. 89, № 1. - P. 168-173. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.09.032.
22. Ramamoorthy C., Tabbutt S., Kurth C. D. et al. Effects of inspired hypoxic and hypercapnic gas mixtures on cerebral oxygen saturation in neonates with univentricular heart defects // Am. Soc. Anesthesiol. Inc. - 2002. - Vol. 96, № 2. - P. 283-288. doi: 10.1097/00000542-200202000-00010.
23. Schranz D., Akintuerk H., Voelkel N. "End-stage" heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation // Heart. - 2016. - Vol. 103. - P. 1-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-309110.
5. Khubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B. et al. Peculiarities of hemodynamic status of healthy newborns in early neonatal period. *Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2019, vol. 64, no. 1, pp. 30-38. (In Russ.) doi:10.21508/1027.
6. Khubulava G.G., Naumov A.B., Marchenko S.P. et al. Blood gas composition in newborns with low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Serdechno-Sosudistye Zabolevaniya. Byulleten NTSSSKH Im. A.N. Bakuleva RAMN*, 2018, vol. 19, no. 5, pp. 676-687. (In Russ.) doi:10.24022/1810-0694-2018-19-5-676-687.
7. Khubulava G.G., Naumov A.B., Marchenko S.P. et al. Theoretical models of hemodynamics and gas exchange during univentricular circulation. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokirurgiya*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 65. (In Russ.) doi:10.21688/1681-3472-2019-3-65-75.
8. Barnea O., Santamore W.P., Rossi A. et al. Estimation of oxygen delivery in newborns with a univentricular circulation. *Circulation*, 1998, vol. 98, no. 14, pp. 1407-1414. doi:10.1161/01.CIR.98.14.1407.
9. Bradley S.M., Atz A.M., Simsic J.M. et al. Redefining the impact of oxygen and hyperventilation after the Norwood procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, vol. 127, no. 2, pp. 473-480. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.09.028.
10. Chang A.C., Zucker H.A., Hickey P.R. et al. Pulmonary vascular resistance in infants after cardiac surgery: Role of carbon dioxide and hydrogen ion. *Crit. Care Med.*, 1995, vol. 23, no. 3, pp. 568-574. doi: 10.1097/00003246-199503000-00024.
11. DeWaal K.A. The methodology of doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants. *Int. J. Pediatr.*, 2012, no. 3, pp. 1-13. doi:10.1155/2012/680162.
12. Furqan M., Hashmat F., Amanullah M. et al. Venous arterial PCO2 difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.*, 2009, vol. 19, no. 10, pp. 640-643. doi:10.2009/JCPS.640643.
13. Ghanayem N.S., Hoffman G.M., Mussatto K.A. et al. Perioperative monitoring in high-risk infants after stage 1 palliation of univentricular congenital heart disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, vol. 140, no. 4, pp. 857-863. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.05.002.
14. Hauck A., Porta N., Lestrud S. et al. The pulmonary circulation in the single ventricle patient. *Child (Basel, Switzerland)*, 2017, vol. 4, no. 8. doi:10.3390/children4080071.
15. Jenkins K.J., Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the risk adjustment in congenital heart surgery (RACHS-1) method. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002, vol. 124, no. 1, pp. 97-104. doi:10.1067/mtc.2002.122311.
16. Khawaja A.A., Corridore M., Tobias J.D. A novel technique for the administration of sub-ambient oxygen in the operating room. *Cardiol. Res.*, 2017, vol. 8, no. 5, pp. 254-257. doi:10.14740/cr608w.
17. Khubulava G.G., Vogt P.R., Naumov A.B. et al. Strategies to treat acute biventricular failure in borderline left ventricle after primary correction of tetralogy of Fallot: case report. 26th Annu Meet Asian Soc Cardiovasc Thorac Surgery Lect Abstr 26th ASCVS Meet. 2018, 1.
18. Li J., Zhang G., Holtby H. et al. Carbon dioxide-a complex gas in a complex circulation: Its effects on systemic hemodynamics and oxygen transport, cerebral, and splanchnic circulation in neonates after the Norwood procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008, vol. 136, no. 5, pp. 1207-1214. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.02.096.
19. Lundell B.P., Casas M.L., Wallgren C.G. Oxygen consumption in infants and children during heart catheterization. *Pediatr. Cardiol.*, 1996, vol. 17, no. 4, pp. 207-213. doi:10.1007/BF02524795.
20. Mallat J., Lemyze M., Meddour M. et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann. Intens. Care.*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 1-9. doi:10.1186/s13613-016-0110-3.
21. Naito Y., Aoki M., Watanabe M. et al. Factors affecting systemic oxygen delivery after Norwood procedure with Sano modification. *Ann. Thorac. Surg.*, 2010, vol. 89, no. 1, pp. 168-173. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.09.032.
22. Ramamoorthy C., Tabbutt S., Kurth C.D. et al. Effects of inspired hypoxic and hypercapnic gas mixtures on cerebral oxygen saturation in neonates with univentricular heart defects. *Am. Soc. Anesthesiol. Inc.*, 2002, vol. 96, no. 2, pp. 283-288. doi: 10.1097/00000542-200202000-00010.
23. Schranz D., Akintuerk H., Voelkel N. "End-stage" heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation. *Heart*, 2016, vol. 103, pp. 1-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-309110.

24. Tabbutt S., Ramamoorthy C., Montenegro L. M. et al. Impact of inspired gas mixtures on preoperative infants with hypoplastic left heart syndrome during controlled ventilation // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104, № 1. - P. 159-164. doi:10.1161/circ.104.suppl_1.I-159.
25. Tweddell J. S., Ghanayem N. S., Mussatto K. A. et al. Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 84, № 4. - P. 1301-1311. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.047.
26. Tweddell J.S., Hoffman G. M., Fedderly R. T. et al. Phenoxybenzamine improves systemic oxygen delivery after the Norwood procedure // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 67, № 1. - P. 161-168. doi:10.1016/S0003-4975(98)01266-1.
27. Vander Hoeven M. A., Maertzdorf W. J., Blanco C. E. Continuous central venous oxygen saturation (ScvO₂) measurement using a fibre optic catheter in newborn infants // *Arch. Dis. Child.* - 1996. - Vol. 74. - P. 177-181. doi:10.1136/fn.74.3.f177.
28. Villa C. R., Marino B. S., Jacobs J. P. et al. Intensive care and perioperative management of neonates with functionally univentricular hearts // *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* - 2012. - Vol. 3. - P. 359-363. doi:10.1177/2150135111433473.
29. Vrancken S. L., VanHeijst A. F., DeBoode W. P. Neonatal hemodynamics: from developmental physiology to comprehensive monitoring // *Front Pediatr.* - 2018. - Vol. 6, № 4. - P. 1-15. doi:10.3389/fped.2018.00087.
24. Tabbutt S., Ramamoorthy C., Montenegro L.M. et al. Impact of inspired gas mixtures on preoperative infants with hypoplastic left heart syndrome during controlled ventilation. *Circulation*, 2001, vol. 104, no. 1, pp. 159-164. doi:10.1161/circ.104.suppl_1.I-159.
25. Tweddell J.S., Ghanayem N.S., Mussatto K.A. et al. Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, vol. 84, no. 4, pp. 1301-1311. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.047.
26. Tweddell J.S., Hoffman G.M., Fedderly R.T. et al. Phenoxybenzamine improves systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, vol. 67, no. 1, pp. 161-168. doi:10.1016/S0003-4975(98)01266-1.
27. Vander Hoeven M.A., Maertzdorf W.J., Blanco C.E. Continuous central venous oxygen saturation (ScvO₂) measurement using a fibre optic catheter in newborn infants. *Arch. Dis. Child.*, 1996, vol. 74, pp. 177-181. doi:10.1136/fn.74.3.f177.
28. Villa C.R., Marino B.S., Jacobs J.P. et al. Intensive care and perioperative management of neonates with functionally univentricular hearts. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.*, 2012, vol. 3, pp. 359-363. doi:10.1177/2150135111433473.
29. Vrancken S.L., VanHeijst A.F., DeBoode W.P. Neonatal hemodynamics: from developmental physiology to comprehensive monitoring. *Front Pediatr.*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 1-15. doi:10.3389/fped.2018.00087.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
Тел.: +7 (812) 591-79-11.

Наумов Алексей Борисович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: naumov99@gmail.com
orcid.org/0000-0003-0323-0162

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: jalex1963@mail.ru
orcid.org/0000-0002-2131-4813

Пшениснов Константин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, врач – анестезиолог-реаниматолог Клинической больницы.
E-mail: Psh_K@mail.ru
orcid.org/0000-0003-1113-5296

Пилугов Николай Геннадьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией.
E-mail: barovsky44@gmail.com
orcid.org/0000-0002-5905-683X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100.
Phone: +7 (812) 591-79-11.

Aleksey B. Naumov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.
Email: naumov99@gmail.com
orcid.org/0000-0003-0323-0162

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor. Pro-Rector for Post-Graduate and Continuing Professional Education and Regional Public Health Development, Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.
Email: jalex1963@mail.ru
orcid.org/0000-0002-2131-4813

Konstantin V. Pshenisnov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-graduate and Additional Professional Development Faculty, Anesthesiologist and Emergency Physician of Clinical Hospital.
Email: Psh_K@mail.ru
orcid.org/0000-0003-1113-5296

Nikolay G. Pilyugov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Emergency Care Unit for Children with Cardiac Surgical Pathology.
Email: barovsky44@gmail.com
orcid.org/0000-0002-5905-683X

ФБГОУВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8Б.
Тел.: +7 (812) 234–57–04.

Хубулава Геннадий Григорьевич

доктор медицинских наук, академик РАН, главный
кардиохирург Северо-Западного федерального округа РФ,
заведующий кафедрой факультетской хирургии.
E-mail: ggkh07@rambler.ru
orcid.org/0000-0002-9242-9941

Марченко Сергей Павлович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии.
E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com
orcid.org/0000-0003-4785-4532

*Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8B, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022.
Phone: +7 (812) 234–57–04.*

Gennadiy G. Khubulava

*Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS,
Chief Cardiac Surgeon of the North-Western Federal District of
the Russian Federation, Head of Faculty Surgery Department.
Email: ggkh07@rambler.ru
orcid.org/0000-0002-9242-9941*

Sergey P. Marchenko

*Doctor of Medical Sciences,
Professor of Cardiovascular Surgery Department.
Email: sergeimarchenkospb@gmail.com
orcid.org/0000-0003-4785-4532*

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-75-83>

Факторы риска повышения внутриглазного давления и повреждения глаз во время робот-ассистированной простатэктомии

И. И. ЛУТФАРАХМАНОВ, И. Р. ГАЛЕЕВ, А. Д. ЛИФАНОВА, П. И. МИРОНОВ

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

РЕЗЮМЕ

Рак простаты остается самым распространенным урологическим злокачественным новообразованием, а робот-ассистированная радикальная простатэктомия является самым эффективным вариантом лечения. Специальные условия проведения операции (положение Тренделенбурга) влияют на внутриглазное давление.

Цель: систематизировать новые данные об изменениях внутриглазного давления при робот-ассистированной радикальной простатэктомии в условиях различных видов общей анестезии.

Материал и методы: обзор литературы проведен с использованием поисковой системы PubMed в электронных базах данных Medline, Embase, Cochrane Library по август 2020 г.

Результаты. В общей сложности включено 9 исследований, в том числе рандомизированное контролируемое. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия может быть безопасной операцией в отношении периоперационных изменений внутриглазного давления и офтальмологических осложнений.

Выводы. Обзор предлагает первую оценку изменений внутриглазного давления при робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения необходимы для определения клинической эффективности и безопасности различных видов общей анестезии.

Ключевые слова: рак простаты, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, положение Тренделенбурга, внутриглазное давление, общая анестезия

Для цитирования: Лутфаракманов И. И., Галеев И. Р., Лифанова А. Д., Миронов П. И. Факторы риска повышения внутриглазного давления и повреждения глаз во время робот-ассистированной простатэктомии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 75-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-75-83

Risk factors for increased intraocular pressure and eye damage during robotic-assisted prostatectomy

I. I. LUTFARAKHMANOV, I. R. GALEEV, A. D. LIFANOVA, P. I. MIRONOV

Bashkirsky State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Prostate cancer remains the most common urologic malignancy, and robotic-assisted radical prostatectomy makes the most effective treatment option. The special conditions of the surgery (Trendelenburg position) affect the intraocular pressure.

The objective: to systematize new data on changes in intraocular pressure during robotic-assisted radical prostatectomy under various types of general anesthesia.

Materials and methods. Publications were reviewed using the PubMed search engine in the electronic databases of Medline, Embase, and Cochrane Library up to August 2020.

Results. A total, 9 studies were included in the review including a randomized controlled one. Robot-assisted radical prostatectomy can be a safe surgery regarding perioperative changes in intraocular pressure and ophthalmic complications.

Conclusions. The review offers the first assessment of changes in intraocular pressure during robotic-assisted radical prostatectomy. Further studies with a longer follow-up period are needed to determine the clinical efficacy and safety of various types of general anesthesia.

Key words: prostate cancer, robot-assisted radical prostatectomy, Trendelenburg position, intraocular pressure, general anesthesia

For citations: Lutfarakhmanov I.I., Galeev I.R., Lifanova A.D., Mironov P.I. Risk factors for increased intraocular pressure and eye damage during robotic-assisted prostatectomy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 75-83. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-75-83

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

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

Долгое время открытая простатэктомия была единственным методом хирургического лечения клинически локализованного рака простаты. В качестве альтернативы лапароскопическая простатэктомия получила развитие как минимально инвазивная хирургия, поскольку имела сильные стороны, в числе которых уменьшение разреза, кровопотери, послеоперационной боли, риска хирургической инфекции и длительности госпитализации. Тем не

менее в связи с необходимостью продолжительного обучения оператора, а также потерей тактильной обратной связи и естественной координации «руки – глаза» лапароскопические операции не полностью вытеснили открытый подход. Робот-ассистированная простатэктомия (РАП) была разработана для преодоления ограничений лапароскопической хирургии и быстро стала преобладающей процедурой хирургического лечения локализованного рака

простаты. Хотя РАРП ведет к меньшему числу осложнений, быстрому выздоровлению, улучшению потенции и удержанию мочи, некоторые специфические осложнения, связанные с позиционированием пациента, на сегодняшний день составляют предмет для обсуждения в роботической хирургии.

Одно из требований выполнения РАРП – это крутое положение Тренделенбурга (КПТр), которое определяется как наклон операционного стола более 30° ниже горизонтали, с головой в самом низком положении. Это положение используется для перемещения большей части внутренностей краниально к диафрагме, обеспечивая более благоприятное операционное поле для нижних отделов брюшной полости и органов таза. С популяризацией РАРП выявлены значительные негативные физиологические эффекты положения вниз головой, начиная от прогрессирующего отека лица и периорбитальной области до увеличения внутриглазного давления (ВГД). Внутриглазное перфузионное давление оценивается как разница между средним артериальным давлением и ВГД, в этом смысле венозный застой и снижение перфузии зрительного нерва в отсутствие цереброваскулярной и глазной циркуляторной ауторегуляции у анестезированного пациента могут способствовать развитию разрушительной ишемической оптической невропатии (ИОН), приводящей к катастрофической послеоперационной потере зрения [9]. Послеоперационная потеря зрения, как правило, слепота – очень редкое (0,02–0,1%), но катастрофическое осложнение роботической оперативной хирургии [8, 20]. Серьезное офтальмологическое последствие, а именно отслойка сетчатки, приписанное КПТр, впервые зарегистрировано С. L. Hewer (1952) [10]. E. Weber et al. (2007) [36] и L. A. Lee et al. (2011) [20] впервые сообщили о случаях периоперационной ИОН после РАРП. Исследование выявило нефизиологическое положение и значительную кровопотерю в качестве вероятных факторов риска, ни один из которых обычно не встречается при открытой позадилоной простатэктомии или трансуретральной резекции простаты. H. Mizrahi et al. (2011) описали ИОН у 58-летнего мужчины после лапароскопической сигмоидэктомии длительностью более 6 ч [22]. Авторы постулировали, что пациент пострадал от гипотонии в совокупности с острым повышением ВГД из-за длительного КПТр. Отдельный случай неожиданной потери зрения описан после робот-ассистированной тотальной гистерэктомии [28]. Под эгидой Фонда безопасности пациентов во время анестезии (Anesthesia Patient Safety Foundation) был создан междисциплинарный консенсус экспертов, чтобы составить рекомендации по безопасности пациентов [19]. Эксперты объяснили, что (1) положение на животе, (2) КПТр, (3) внутрибрюшное давление, (4) соотношение коллоидов к кристаллоидам и (5) длительная продолжительность таких состояний могут увеличить риск развития отека зрительного нерва и компартмент-синдрома [34].

Ингаляционная анестезия севофлураном или десфлураном, так же как и тотальная внутривенная анестезия пропофолом, широко используется при РАРП [5, 7]. H. Yonekura et al. (2016) [37] впервые сравнили анестезиологическое обеспечение робот-ассистированной и лапароскопической простатэктомии: РАРП имела преимущества в меньшей кровопотере и потребности в крови, но была ассоциирована с вдвое большей частотой послеоперационной тошноты и рвоты. Также опубликованы результаты проспективных клинических исследований частоты послеоперационной тошноты и рвоты после ингаляционной либо внутривенной анестезии [1, 15, 38]. N. Y. Kim et al. (2020) [14] сравнивали отдаленные биохимические рецидивы рака предстательной железы после РАРП с точки зрения выбора между внутривенным или ингаляционным анестетиком; их результаты показали сопоставимое влияние на онкологические исходы.

Таким образом, поддержание ВГД в пределах нормы или ослабление увеличения ВГД во время КПТр остается одной из важных анестезиологических проблем. В обзоре литературы мы обобщили современные данные о влиянии вида анестезии на ВГД в процессе РАРП.

Материал и методы

В список литературы включены только изданные статьи, в которых описывалось влияние двух различных видов общей анестезии на ВГД при РАРП в условиях КПТр. Поиск статей велся в электронных базах данных PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Google Scholar по август 2020 г. по следующим ключевым словам: “prostatectomy”, “robotic surgery”, “robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy”, “Trendelenburg position”, “steep head-down tilt”, “intraocular pressure”. Статьи были включены в обзор, если удовлетворяли следующим критериям: (1) вид статьи – наблюдательное или клиническое исследование во всех публикуемых международных журналах на английском языке; (2) субъект – пациент с раком простаты, подвергшийся РАРП; (3) вмешательство – влияние КПТр на ВГД в условиях ингаляционной или внутривенной анестезии. Из выбранных статей извлекали следующие данные: фамилия, имя, отчество (при наличии) первого автора; год публикации; страна; дизайн исследования; количество пациентов (*n*). Интраоперационные переменные – длительность операции, угол наклона операционного стола, давление пневмоперитонеума, оцененная кровопотеря и объем восполнения, а также офтальмологические осложнения и факторы риска повышения ВГД – зафиксированы там, где они были указаны. В качестве временных точек сравнения ВГД выбраны исходный уровень до операции в горизонтальном или вертикальном положении пациента ($T_{ИСХ}$), после индукции анестезии в горизонтальном положении пациента ($T_{МИН}$) и

максимальное значение за время операции ($T_{\text{МАКС}}$). Пропущенные значения обозначены аббревиатурой нд – нет данных.

Результаты

Найдено 9 полнотекстовых статей, описывающих влияние КПТр на ВГД при операции РАРП в условиях ингаляционной или внутривенной анестезии (табл.). Включенные статьи состояли из 8 проспективных наблюдательных исследований [2, 3, 6, 11, 12, 23, 26, 33] и одного клинического [40]; все были одноцентровыми. Также включено рандомизированное клиническое исследование влияния вида анестезии (ингаляционной против внутривенной анестезии). В обзор не включены описания клинических случаев, редакционная переписка и одна статья на японском языке.

Н. Awad et al. (2009) обнаружили наивысшее значение ВГД в конце периода КПТр под ингаляционной анестезией по сравнению с положением на спине (разница $13,3 \pm 0,58$ мм рт. ст., $p < 0,001$) [2]. Однако неблагоприятные офтальмологические последствия интраоперационного изменения ВГД не выявлены.

В исследовании Y. Hoshikawa et al. (2014) среднее ВГД увеличилось во времени в зависимости от крутизны ПТр в 3 раза – от 9,8 мм рт. ст. после индукции ингаляционной анестезии до 24,2 мм рт. ст. и максимума 36 мм рт. ст. после 4 ч операции, но они не наблюдали каких-либо существенных изменений толщины слоя нервных волокон сетчатки или остроты зрения [12].

Y. C. Yoo et al. (2014) по результатам рандомизированного клинического исследования сообщили, что ВГД было статистически значимо меньше при внутривенной анестезии пропофолом в сравнении с ингаляционной анестезией сразу после наложения капноперитонеума, через 30 мин КПТр и через 5 мин после экстубации трахеи [40].

T. J. Mondzelewski et al. (2015) [26] зафиксировали значительные различия ВГД между пациентами в одинаковые временные точки измерения – от 17 до 53 мм рт. ст. на 60-й мин операции, от 24 до 52 мм рт. ст. и от 24 до 55 мм рт. ст. на 150-й и 240-й мин соответственно операции у пациентов с относительно здоровыми глазами, оперированных под ингаляционной анестезией.

Y. Taketani et al. (2015) показали, что среднее ВГД достоверно увеличивалось до 21,2 мм рт. ст. в КПТр и далее до 29,4 мм рт. ст. в течение операции, но существенно не отличалось у пациентов, которым проводили анестезию ингаляционно либо внутривенно [33]. С помощью оптической когерентной томографии они обнаружили дефекты полей зрения через 1 нед. после РАРП, но без изменений глазного дна, толщины слоя нервных волокон сетчатки или морфологии оптического диска, с возвращением дефектов полей зрения в норму в течение 3 мес. после операции во всех случаях.

S. Blecha et al. (2017) изучали изменения ВГД до анестезии и во время КПТр [3]. Они сообщили, что среднее ВГД было на 4 мм рт. ст. ниже после индукции внутривенной анестезии пропофолом и увеличилось в два с лишним раза (с 15,9 до 33,9 мм рт. ст.) в конце операции, в среднем на 14 мм рт. ст. больше, чем до анестезии.

C. L. Demasi et al. (2017) отметили, что ПТр и пневмоперитонеум увеличивали ВГД до 20 мм рт. ст., а также показали, что пульсовой кровоток и перфузионное давление в глазах достигли своих самых низких уровней в конце РАРП в условиях внутривенной анестезии, но наиболее критическим был период сразу после индукции пневмоперитонеума и КПТр, а не в течение операции [6].

K. Mizumoto et al. (2017) подтвердили, что ВГД значительно увеличивается в зависимости от времени КПТр у пациентов, которым проводили внутривенную анестезию: среднее ВГД возросло с 10,4 до 29,6 мм рт. ст. [23].

K. Hirooka et al. (2018) [11] продемонстрировали, что, несмотря на повышение ВГД через 180 мин после начала операции с 20 до 53 мм рт. ст., у здоровых пациентов, вне зависимости от вида анестезии, не было никаких изменений в полях зрения и толщины слоя нервных волокон сетчатки через 1 и 3 мес. после операции.

Обсуждение

Этиология послеоперационной потери зрения является многофакторной и сложно взаимосвязана с пациентом, анестезиологическими и хирургическими факторами. Глазное перфузионное давление зависит от разницы между средним артериальным давлением и ВГД. Когда ВГД значительно повышается в условиях глаукомы или длительного КПТр, важно поддерживать стабильную глазную перфузию путем повышения среднего артериального давления или уменьшения ВГД. Потенциально негативные сосудисто-окклюзионные эффекты повышенного ВГД, более вероятно, повлияют на пациентов, которые испытывают эпизоды снижения глазного перфузионного давления вследствие системной гипотонии. Это может быть результатом гипотензивных эффектов анестезии или эпизодов интраоперационной гипотензии вследствие хирургических проблем. E. Weber et al. (2007) сообщали о развитии ИОН с полной билатеральной потерей зрения после РАРП, длившейся 6,5 ч и сопровождавшейся кровопотерей 1 200 мл [36]. С другой стороны, V. L. Molloy (2011) сообщила о пациенте, который ослеп после РАРП даже без гипотонии, гемодилузии, нарушения обмена веществ или крайней кровопотери, и выявила исходное ВГД и длительность операции единственными факторами, прогнозирующими увеличение ВГД [25]. В исследовании Y. Hoshikawa et al. (2014) операции длились в среднем 4,6 ч со средней кровопотерей 364 мл [12]. Величина кровопотери сама по себе

Таблица. Сравнительный анализ исследований динамики внутриглазного давления при робот-ассистированной радикальной простатэктомии в зависимости от вида анестезии

Table. Comparative analysis of studies of changes in intraocular pressure in robotic-assisted radical prostatectomy depending on the anesthesia type

Первый автор, год	Awad H., 2009	Hoshikawa Y., 2014	Yoo Y. C., 2014	Mondzelewski T. J., 2015	Taketani Y., 2015	Blecha S., 2017	Demasi C. L., 2017	Mizumoto K., 2017	Hirooka K., 2018
Страна	США	Япония	Южная Корея	США	Япония	Германия	Италия	Япония	Япония
Дизайн исследования ¹	обсервационное	обсервационное	рандомизированное контролируемое	когортное	обсервационное	обсервационное	обсервационное	обсервационное	обсервационное
Пациенты (n)	33	31	66	18	25	51	50	22	20
Анестезия	десфлуран	севофлуран	пропофол (n = 33) севофлуран (n = 33)	севофлуран	пропофол/ десфлуран	пропофол	пропофол	пропофол	пропофол/ десфлуран
Длительность операции, мин	142 (105–210)	274,0 ± 1,8	92 (71–142) ⁴	нд	318 ± 60	218 (120–357)	143 ± 8	327,0 ± 60,3	274 ± 52
Угол наклона операционного стола, °	25	23	30	30	25–30	45	30	30	30
Давление карбоксиперитонеума, мм рт. ст.	15	нд	15 ± 5	15	нд	15	15	нд	нд
Оцененная кровопотеря, мл	80 (45–155)	364 ± 196	415 ± 211	291 ± 220	267 ± 188	нд	213 ± 99	350 ± 343	173 ± 159
Внутривенная жидкость, мл	2 000 (1 600–3 100)	нд	1 485 ± 588	нд	1 733 ± 534	880 (550–220)	1 545 ± 174	нд	нд
T _{max}	19,9 ± 3,6	нд	17,9 ± 3,7	13,7 ± 3,2	14,9 ± 2,1	19,99 ± 3,33	15,1 ± 2,0	18,0 (9–29) ²	15,7
	15,9 ± 4,8	10,4 (8,3–12,5) ³	нд	нд	11,0 ± 2,7	13,08 ± 3,47	12,3 ± 2,6	9,8 (4–15) ²	10,7
T _{min}	33,9 ± 7,4*	29,6 (27,6–31,5) ^{3*}	19,9 ± 3,8	29,9 (27,4–32,5) ^{3*}	29,4 ± 7,0*	32,24 ± 4,43*	29,8 ± 8,7*	24,2 (12–33) ^{2*}	29,0*
	литирование дорзального венозного комплекса	конец операции	30 мин пневмоперитонеума и КППр	между 60-й и 240-й мин операции	4 ч операции	конец операции	4 ч операции	4 ч операции	конец операции
Осложнения	отек конъюнктивы у 7 пациентов; разрешился на следующий День	не было	не было	кровоизлияние в диск зрительного нерва у 1 пациента	значительный дефект полей зрения у 7 пациентов через неделю после операции без потери остроты зрения или аноптопии; нормализовался через 3 мес.	не было	не было	не было	не было
Факторы риска повышения внутриглазного давления	длительная операция и гиперкапния	длительная операция	нд	ПТр и длительная операция	старший возраст (статистически незначимый)	высокое давление в дыхательных путях и высокое артериальное	наклон операционного стола и пневмоперитонеум	нд	нд

Примечание: ¹ все исследования проспективные одноконтрольные; данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение, или среднее (разброс), или среднее (95% доверительный интервал), или 'медиана (межквартильный разброс).

Временные точки измерения внутриглазного давления: T_{max} – до начала анестезии в положении сидя или лежа на спине; T_{min} – после индукции анестезии в положении лежа на спине; T_{max} – максимальное в положении Тренделенбурга в условиях пневмоперитонеума. Статистически значимые различия: *T_{исх} – T_{исх}; # между группами пациентов

не была запредельной, но следует помнить, что регистр 93 пациентов Американского общества анестезиологов указывает на повышенную кровопотерю и гемодилюцию как на важные детерминанты послеоперационной потери зрения [18]. Таким образом, длительное время операции и значительная кровопотеря могут быть связаны с развитием ИОН, хотя и без офтальмологических осложнений.

Опытный хирург может выполнить РАРП примерно за 105 мин с минимальной кровопотерей 111 мл [30]. Но даже опытному урологу требуется выполнить более 150 операций, чтобы научиться манипулировать незнакомыми инструментами и привыкнуть к ограниченному полю зрения. До тех пор, пока операция не будет вполне освоена хирургом, время операционной работы может многократно увеличиваться, а кровопотеря возрасти сверх того, что связано с традиционной техникой; в результате осложнения могут происходить чаще [17]. Приведенные данные демонстрируют самое низкое значение ВГД в положении на спине и самое высокое в КПТр вне зависимости от вида анестезии. Почти все исследования проводились от 30° до 35° КПТр. Условия работы хирурга тем лучше, чем круче позиционирование, тем лучше интраабдоминальный обзор и, вероятно, меньше кровотечение. Гипотезы предыдущих исследований показывают, что пациенты, помещенные в КПТр в течение нескольких часов, имеют высокий риск глазных изменений и периоперационные осложнения.

Факторы риска повышения ВГД во время РАРП

T. D. Pinkney et al. (2012) проанализировали взаимосвязь между положением пациента на операционном столе и ВГД по всем хирургическим специальностям и пришли к выводу, что рост ВГД зависит от времени и пациенты очень подвержены риску послеоперационной потери зрения независимо от того, лежали они на животе или в КТПр [31]. Также H. Awad et al. (2009) обнаружили, что длительность РАРП и EtCO₂ были единственными значимыми переменными, предсказывающими изменения ВГД при длительном КПТр [2]. В среднем ВГД увеличилось на 0,21 мм рт. ст. на 1 мм рт. ст. увеличения EtCO₂ после корректировки по времени.

Отрицательное влияние КПТр показано в исследовании T. J. Mondzelewski et al. (2015): они сравнили пики ВГД у пациентов со здоровыми глазами, подвергшихся РАРП в КПТр, и пациентов, оперированных открытым или лапароскопическим доступом в горизонтальном положении [26]. Статистически значимое повышение ВГД наблюдалось во время РАРП с использованием КПТр.

С другой стороны, M. F. Ozcan et al. (2017) изучили влияние КПТр на ВГД, индекс сопротивления центральной артерии сетчатки и индекс венозного импеданса центральной вены сетчатки и пришли к выводу, что, несмотря на длительное пребывание в КПТр, риск развития офтальмологических осложнений при РАРП низкий [29].

Для выявления вклада предсуществовавших глазных и/или цереброваскулярных заболеваний в риск офтальмологических осложнений D. Chalmers et al. (2015) сравнили исходы пациентов с предшествующими операциями на сетчатке, цереброваскулярными событиями, аневризмами, нейрохирургическими операциями и внешне здоровыми компараторами – среди 1 868 пациентов, подвергшихся РАРП, не было офтальмологических осложнений [4].

Как показали V. Molloy и X. Cong (2014) при сравнении пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 35 кг/м² и ниже и пациентов с ИМТ выше 35 кг/м², ИМТ пациентов значительно коррелирует с уровнями ВГД как до операции, так и на 30, 60, 90-й мин операции и по окончании операции [24]. В противоположность этому, исследование S. Blecha et al. (2017) продемонстрировало, что возраст, ИМТ, длительность операции и КПТр не влияли на ВГД, но выявило линейную взаимосвязь между ростом ВГД и повышением пикового давления в дыхательных путях [3]. Данные H. Awad et al. (2009) также показали положительную связь между пиковым давлением в дыхательных путях и ВГД в течение всей операции, но не увеличение во времени [2]. Предлагаемый механизм отношений между двумя этими факторами в том, что увеличение внутригрудного давления приводит к повышению ЦВД, что может уменьшить отток внутриглазной жидкости через эписклеральные вены и увеличить ВГД.

Пути снижения повышенного ВГД во время РАРП

O. Raz et al. (2015) сочли, что одним из способов снижения ВГД во время РАРП может быть изменение экстремального ПТр и в рандомизированном контролируемом исследовании применили модифицированное Z-ПТр (голова и плечи пациента расположены горизонтально) [32]. Они обнаружили значительное положительное влияние на снижение ВГД и ускорение его восстановления до нормального диапазона без каких-либо негативных последствий для операции. M. Nishikawa et al. (2017) предположили, что увеличение угла наклона операционного стола с 25° до 30° обеспечит лучший хирургический обзор, что приведет к сокращению времени операции и снижению кровопотери при РАРП, но не получили значимых различий в операционных переменных и пришли к выводу, что 25° ПТр может снизить риск катастрофических офтальмологических осложнений без продления времени операции и/или увеличения кровопотери по сравнению с 30° ПТр [27].

A.H. You et al. (2019) исследовали влияние ПДКВ на ВГД при РАРП [41]. Их результаты предполагают, что ПДКВ < 10 см вод. ст. при операциях в течение нескольких часов не вызывает клинически значимого риска повышения ВГД. Согласно их результатам, низкое ПДКВ может безопасно применяться во время операции с КПТр у пациентов без ранее существовавших заболеваний глаз.

Ранее было показано, что ограниченное по сравнению с либеральным внутривенное введение жидкости ведет к лучшему исходу для пациента и сокращению сроков пребывания в стационаре. Одним из неотъемлемых рисков либерального подхода к инфузионной терапии является непреднамеренная гиперволемия, что может привести к увеличению ВГД. P. Tosh et al. (2018) на небольшой группе гинекологических пациенток показали, что во время робот-ассистированных операций ограничительная стратегия внутривенного введения жидкости, наряду с поддержанием близкого к нормальному конечному уровню углекислого газа, может свести на нет воздействие КПТр и повышения пикового давления в дыхательных путях на ВГД [35].

Y. Taketani et al. (2015) анализировали корреляции возможных факторов риска с полями зрения на обоих глазах с использованием линейной модели смешанных эффектов [33]. ИМТ и объем кровотока не выявили каких-либо значимых корреляций с интегральным глазным перфузионным давлением во время операции. Наблюдалась тенденция к ухудшению послеоперационных полей зрения с возрастом, однако она не достигла статистической значимости ($p = 0,063$).

Исследование Y. C. Yoo et al. (2015) показало: непрерывный глубокий нейромышечный блок может способствовать выполнению РАРП в условиях пневмоперитонеума низкого давления и КПТр, что ведет к улучшению хирургических условий и значительному ослаблению повышения ВГД во время операции [39].

Опасный прирост ВГД во время длительного лапароскопического вмешательства может быть подвержен действию топических лекарственных средств. V. Molloy и X. Song (2014) [24] применили глазные капли дорзоламид-тимолол при повышении ВГД от 38 до 40 мм рт. ст. у пациентов во время робот-ассистированных неврологических операций в условиях КПТр и нашли значительное снижение повышенного ВГД. Наоборот, D. J. Mathew et al. (2018) оценили влияние предоперационного введения тартрата бримонида на ВГД при РАРП в условиях КПТр и нашли ВГД одинаковым в группе лечения и в группе плацебо – $29,4 \pm 6,9$ и $27,2 \pm 3,4$ мм рт. ст. соответственно [21].

Что касается эффекта анестезиологических препаратов, исследование N.Y. Kim et al. (2015) показало, что интраоперационная непрерывная инфузия дексмететомидина на протяжении КПТр способствовала значительному снижению повышенного ВГД у пациентов, перенесших РАРП [2015]. Кроме того, это может быть достигнуто без гемодинамической нестабильности. Также исследование J. Joo et al.

(2016) продемонстрировало, что ВГД увеличивалось сразу и не снижалось после КПТр [13]. Результаты исследования показали ослабление повышения ВГД при непрерывной инфузии дексмететомидина у пациентов, получавших робот-ассистированные оперативные вмешательства при ПТр более 30° . Этот эффект сохранялся в течение длительного времени, указывая на то, что дексмететомидин эффективен в ослаблении повышения ВГД, связанного с этим хирургическим положением. S. Kitamura et al. (2018) в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с помощью линейного модельного анализа продемонстрировали значительное различие ВГД во время пневмоперитонеума в условиях КПТр среди пациентов, оперированных в условиях анестезии пропофолом, получавших $0,4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ дексмететомидина, против контрольной группы [16]. Таким образом, дексмететомидин в сочетании с пропофолом уменьшил ВГД во время РАРП в условиях КПТр.

Выводы

1. Выполнение РАРП требует применения КПТр. Мы обнаружили, что ВГД значимо увеличивается в зависимости от длительности операции. Несмотря на это увеличение, не было значительных послеоперационных изменений зрительной функции и офтальмологических осложнений у пациентов без предшествующих глазных болезней.

2. Есть несколько периоперационных факторов, вовлеченных в увеличение ВГД. Некоторые из этих факторов, такие как управление гемодинамикой, стратегия вентиляции легких, волевическая нагрузка, могут контролироваться анестезиологом. Другие факторы, такие как позиционирование пациента и длительность, присущи самой операции. Остается неясным точный характер взаимоотношений между углом и длительностью ПТр и повышением ВГД.

3. В дальнейшем необходимы большие проспективные исследования для оценки отношений между КПТр и офтальмологическими осложнениями и выработки клинических рекомендаций относительно профилактики и лечения повышенного ВГД у пожилых пациентов с ранее существовавшими заболеваниями глаз при проведении операций большей продолжительности. До этого момента нужно принять к сведению имеющиеся данные о влиянии позиционирования пациента на ВГД. Более пристальная оценка повышенного ВГД может потребоваться, когда время операции превышает 5 ч. Пациент с глаукомой не может быть кандидатом для роботизированной хирургии из-за риска офтальмологических 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. Лутфаракманов И. И., Лазарев С. Т., Здорик Н. А. Оценка частоты диспепсических расстройств при тотальной внутривенной анестезии пропופолом после робот-ассистированной радикальной простатэктомии // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 130–135.
2. Awad H., Santilli S., Ohr M. et al. The effects of steep Trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 2. – P. 473–478. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a9098f>.
3. Blecha S., Harth M., Schlachetzki F. et al. Changes in intraocular pressure and optic nerve sheath diameter in patients undergoing robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep 45° Trendelenburg position // *BMC Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0333-3>.
4. Chalmers D., Cusano A., Haddock P. et al. Are preexisting retinal and central nervous system-related comorbidities risk factors for complications following robotic-assisted laparoscopic prostatectomy? // *Int. Braz. J. Urol.* – 2015. – Vol. 41, № 4. – P. 661–668. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0464>.
5. Danic M. J., Chow M., Alexander G. et al. Anesthesia considerations for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a review of 1,500 cases // *J. Robot. Surg.* – 2007. – Vol. 1, № 2. – P. 119–123. <https://doi.org/10.1007/s11701-007-0024-z>.
6. Demasi C.L., Porpiglia F., Tempia A. et al. Ocular blood flow in steep Trendelenburg positioning during robotic-assisted radical prostatectomy // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 28, № 3. – P. 333–338. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001061>.
7. Gainsburg D.M. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy // *Minerva Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 78, № 5. – P. 596–604.
8. Gkegkes I., Karydis A., Tyritzis S. et al. Ocular complications in robotic surgery // *Int. J. Med. Robot.* – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 269–274. <https://doi.org/10.1002/rcs.1632>.
9. Goepfert C. E., Ifune C., Tempelhoff R. Ischemic optic neuropathy: Are we any further? // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 582–587. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833e15d0>.
10. Hewer C. L. The physiology and complications of the Trendelenburg position // *Can. Med. Assoc. J.* – 1956. – Vol. 74, № 4. – P. 285–288. [PMCID:1824068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824068/).
11. Hirooka K., Ukegawa K., Nitta E. et al. The effect of steep Trendelenburg positioning on retinal structure and function during robotic-assisted laparoscopic procedures // *J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1027397. <https://doi.org/10.1155/2018/1027397>.
12. Hoshikawa Y., Tsutsumi N., Ohkoshi K. et al. The effect of steep Trendelenburg positioning on intraocular pressure and visual function during robotic-assisted radical prostatectomy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98, № 3. – P. 305–308. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303536>.
13. Joo J., Koh H., Lee K. et al. Effects of systemic administration of dexmedetomidine on intraocular pressure and ocular perfusion pressure during laparoscopic surgery in a steep Trendelenburg position: prospective, randomized, double-blinded study // *J. Korean. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 989–996. <http://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.6.989>.
14. Kim N. Y., Jang W. S., Choi Y. D. et al. Comparison of biochemical recurrence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with volatile and total intravenous anesthesia // *Int. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 449–456. <http://doi.org/10.7150/ijms.40958>.
15. Kim N. Y., Yoo Y. C., Park H. J. et al. The effect of dexmedetomidine on intraocular pressure increase in patients during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the steep Trendelenburg position // *J. Endourol.* – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 310–316. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0381>.
16. Kitamura S., Takechi K., Nishihara T. et al. Effect of dexmedetomidine on intraocular pressure in patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy under total intravenous anesthesia: A randomized, double blinded placebo controlled clinical trial // *J. Clin. Anesth.* – 2018. – Vol. 49. – P. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.06.006>.
17. Kitamura S., Takechi K., Yasuhira A. et al. Changes in intraocular pressure in patients with glaucoma during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy // *J. Japan Soc. Clin. Anesth.* – 2017. – Vol. 37, № 7. – P. 743–747. <https://doi.org/10.2199/jjsca.37.743>.
18. Lee L. A., Roth S., Posner K. L. et al. The American Society of Anesthesiologists Postoperative Visual Loss Registry: analysis of 93 spine cases with postoperative visual loss // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 105, № 4. – P. 652–659. <https://doi.org/10.1097/00000542-200610000-00007>.
19. Lee L. A., Stoelting R. K. APSF-sponsored conference on perioperative visual loss develops consensus conclusions // *APSF Newsl.* – 2013. – № 27. – P. 52–53.
20. Lee L. A. Visual loss, venous congestion and robotic prostatectomies // *ASA Newsl.* – 2011. – № 75. – P. 26–27.
1. Lutfarakhmanov I.I., Lazarev S.T., Zdorik N.A. Frequency of dyspeptic disorders with total intravenous anesthesia with propofol following robot-assisted radical prostatectomy. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 130-135. (In Russ.)
2. Awad H., Santilli S., Ohr M. et al. The effects of steep Trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. *Anesth. Analg.*, 2009, vol. 109, no. 2, pp. 473–478. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a9098f>.
3. Blecha S., Harth M., Schlachetzki F. et al. Changes in intraocular pressure and optic nerve sheath diameter in patients undergoing robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep 45° Trendelenburg position. *BMC Anesthesiol.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 40. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0333-3>.
4. Chalmers D., Cusano A., Haddock P. et al. Are preexisting retinal and central nervous system-related comorbidities risk factors for complications following robotic-assisted laparoscopic prostatectomy? // *Int. Braz. J. Urol.*, 2015, vol. 41, no. 4, pp. 661–668. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0464>.
5. Danic M.J., Chow M., Alexander G. et al. Anesthesia considerations for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a review of 1,500 cases. *J. Robot. Surg.*, 2007, vol. 1, no. 2, pp. 119–123. <https://doi.org/10.1007/s11701-007-0024-z>.
6. Demasi C.L., Porpiglia F., Tempia A. et al. Ocular blood flow in steep Trendelenburg positioning during robotic-assisted radical prostatectomy. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2017, vol. 28, no. 3, pp. 333-338. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001061>.
7. Gainsburg D.M. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiol.*, 2012, vol. 78, no. 5, pp. 596-604.
8. Gkegkes I., Karydis A., Tyritzis S. et al. Ocular complications in robotic surgery. *Int. J. Med. Robot.*, 2014, vol. 11, no. 3, pp. 269–274. <https://doi.org/10.1002/rcs.1632>.
9. Goepfert C.E., Ifune C., Tempelhoff R. Ischemic optic neuropathy: Are we any further? // *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2010, vol. 23, no. 5, pp. 582–587. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833e15d0>.
10. Hewer C.L. The physiology and complications of the Trendelenburg position. *Can. Med. Assoc. J.*, 1956, vol. 74, no. 4, pp. 285-288. [PMCID:1824068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824068/).
11. Hirooka K., Ukegawa K., Nitta E. et al. The effect of steep Trendelenburg positioning on retinal structure and function during robotic-assisted laparoscopic procedures. *J. Ophthalmol.*, 2018, vol. 2018, pp. 1027397. <https://doi.org/10.1155/2018/1027397>.
12. Hoshikawa Y., Tsutsumi N., Ohkoshi K. et al. The effect of steep Trendelenburg positioning on intraocular pressure and visual function during robotic-assisted radical prostatectomy. *Br. J. Ophthalmol.*, 2014, vol. 98, no. 3, pp. 305–308. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303536>.
13. Joo J., Koh H., Lee K. et al. Effects of systemic administration of dexmedetomidine on intraocular pressure and ocular perfusion pressure during laparoscopic surgery in a steep Trendelenburg position: prospective, randomized, double-blinded study. *J. Korean. Med. Sci.*, 2016, vol. 31, no. 6, pp. 989–996. <http://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.6.989>.
14. Kim N.Y., Jang W.S., Choi Y.D. et al. Comparison of biochemical recurrence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with volatile and total intravenous anesthesia. *Int. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 449–456. <http://doi.org/10.7150/ijms.40958>.
15. Kim N.Y., Yoo Y.C., Park H.J. et al. The effect of dexmedetomidine on intraocular pressure increase in patients during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the steep Trendelenburg position. *J. Endourol.*, 2015, vol. 29, no. 3, pp. 310–316. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0381>.
16. Kitamura S., Takechi K., Nishihara T. et al. Effect of dexmedetomidine on intraocular pressure in patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy under total intravenous anesthesia: A randomized, double blinded placebo controlled clinical trial. *J. Clin. Anesth.*, 2018, vol. 49, pp. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.06.006>.
17. Kitamura S., Takechi K., Yasuhira A. et al. Changes in intraocular pressure in patients with glaucoma during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J. Japan Soc. Clin. Anesth.*, 2017, vol. 37, no. 7, pp. 743–747. <https://doi.org/10.2199/jjsca.37.743>.
18. Lee L.A., Roth S., Posner K.L. et al. The American Society of Anesthesiologists Postoperative Visual Loss Registry: analysis of 93 spine cases with postoperative visual loss. *Anesthesiology*, 2006, vol. 105, no. 4, pp. 652–659. <https://doi.org/10.1097/00000542-200610000-00007>.
19. Lee L.A., Stoelting R.K. APSF-sponsored conference on perioperative visual loss develops consensus conclusions. *APSF Newsl.*, 2013, no. 27, pp. 52–53.
20. Lee L.A. Visual loss, venous congestion and robotic prostatectomies. *ASA Newsl.*, 2011, no. 75, pp. 26–27.

21. Mathew D. J., Greene R. A., Mahsood Y. J. et al. Preoperative brimonidine tartrate 0.2% does not prevent an intraocular pressure rise during prostatectomy in steep Trendelenburg position // *J. Glaucoma*. – 2018. – Vol. 27, № 11. – P. 965–970. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001047>.
22. Mizrahi H., Hugkulstone C. E., Vyakarnam P. et al. Bilateral ischaemic optic neuropathy following laparoscopic proctocolectomy: a case report // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2011. – Vol. 93, № 5. – P. e53–e54. <https://doi.org/10.1308/147870811X582828>.
23. Mizumoto K., Goshō M., Iwaki M. et al. Ocular parameters before and after steep Trendelenburg positioning for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy // *Clin. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 1643–1650. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S139874>.
24. Molloy B., Cong X. Perioperative dorzolamide-timolol intervention for rising intraocular pressure during steep Trendelenburg positioned surgery // *AANA J.* – 2014. – Vol. 82, № 3. – P. 203–211. PMID: 25109158.
25. Molloy B. L. Implications for postoperative visual loss: steep Trendelenburg position and effects on intraocular pressure // *AANA J.* – 2011. – Vol. 79, № 2. – P. 115–121. PMID: 21560974.
26. Mondzelewski T. J., Schmitz J. W., Christman M. S. et al. Intraocular pressure during robotic-assisted laparoscopic procedures utilizing steep trendelenburg positioning // *J. Glaucoma*. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 399–404. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000302>.
27. Nishikawa M., Watanabe H., Kurahashi T. Effects of 25- and 30-degree Trendelenburg positions on intraocular pressure changes during robot-assisted radical prostatectomy // *Prostate Int.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2017.03.008>.
28. Ozcan A. A., Ulas B. Ischemic optic neuropathy in robotic-assisted gynaecologic surgery: A case report // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – Vol. 45, № 3. – P. 748–750. <https://doi.org/10.1111/jog.13877>.
29. Ozcan M. F., Akbulut Z., Gurdal C. et al. Does steep Trendelenburg positioning effect the ocular hemodynamics and intraocular pressure in patients undergoing robotic cystectomy and robotic prostatectomy? // *Int. Urol. Nephrol.* – 2017. – Vol. 49, № 1. – P. 55–60. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1449-y>.
30. Patel V. R., Palmer K. J., Coughlin G. et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases // *J. Endourol.* – 2008. – Vol. 22, № 10. – P. 2299–2305. <https://doi.org/10.1089/end.2008.9711>.
31. Pinkney T. D., King A. J., Walter C. et al. Raised intraocular pressure (IOP) and perioperative visual loss in laparoscopic colorectal surgery: a catastrophe waiting to happen? A systematic review of evidence from other surgical specialties // *Tech. Coloproctol.* – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 331–335. <https://doi.org/10.1007/s10151-012-0879-5>.
32. Raz O., Boesel T. W., Arianayagam M. et al. The effect of the modified Z Trendelenburg position on intraocular pressure during robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized, controlled study // *J. Urol.* – 2015. – Vol. 193, № 4. – P. 1213–1219. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.094>.
33. Taketani Y., Mayama C., Suzuki N. et al. Transient but significant visual field defects after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in deep Trendelenburg position // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 4. – e0123361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123361>.
34. The Postoperative Visual Loss Study Group. Risk factors associated with ischemic optic neuropathy and spinal fusion surgery // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116, № 1. – P. 15–24. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823d012a>.
35. Tosh P., Krishnankutty S. V., Rajan S. et al. Does restrictive fluid strategy during robotic pelvic surgeries obtund intraoperative rise in intraocular pressure? // *Anesth. Essays. Res.* – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 155–158. https://doi.org/10.4103/aer.AER_144_17.
36. Weber E., Colyer M., Lesser R., Subramanian P. Posterior ischemic optic neuropathy after minimally invasive prostatectomy // *J. Neuroophthalmol.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 285–287. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31815b9f67>.
37. Yonekura H., Hirate H., Sobue K. Comparison of anesthetic management and outcomes of robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy // *J. Clin. Anesth.* – 2016. – Vol. 35. – P. 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.014>.
38. Yoo Y. C., Bai S. J., Lee K. Y. et al. Total intravenous anesthesia with propofol reduces postoperative nausea and vomiting in patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective randomized trial // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53, № 6. – P. 1197–1202. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.6.1197>.
39. Yoo Y. C., Kim N. Y., Shin S. et al. The intraocular pressure under deep versus moderate neuromuscular blockade during low-pressure robot assisted laparoscopic radical prostatectomy in a randomized trial // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 8. – e0135412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135412>.
21. Mathew D.J., Greene R.A., Mahsood Y.J. et al. Preoperative brimonidine tartrate 0.2% does not prevent an intraocular pressure rise during prostatectomy in steep Trendelenburg position. *J. Glaucoma*, 2018, vol. 27, no. 11, pp. 965–970. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001047>.
22. Mizrahi H., Hugkulstone C.E., Vyakarnam P. et al. Bilateral ischaemic optic neuropathy following laparoscopic proctocolectomy: a case report. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2011, vol. 93, no. 5, pp. e53–e54. <https://doi.org/10.1308/147870811X582828>.
23. Mizumoto K., Goshō M., Iwaki M. et al. Ocular parameters before and after steep Trendelenburg positioning for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Clin. Ophthalmol.*, 2017, vol. 11, pp. 1643–1650. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S139874>.
24. Molloy B., Cong X. Perioperative dorzolamide-timolol intervention for rising intraocular pressure during steep Trendelenburg positioned surgery. *AANA J.*, 2014, vol. 82, no. 3, pp. 203–211. PMID: 25109158.
25. Molloy B.L. Implications for postoperative visual loss: steep Trendelenburg position and effects on intraocular pressure. *AANA J.*, 2011, vol. 79, no. 2, pp. 115–121. PMID: 21560974.
26. Mondzelewski T.J., Schmitz J.W., Christman M.S. et al. Intraocular pressure during robotic-assisted laparoscopic procedures utilizing steep trendelenburg positioning. *J. Glaucoma*, 2015, vol. 24, no. 6, pp. 399–404. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000302>.
27. Nishikawa M., Watanabe H., Kurahashi T. Effects of 25- and 30-degree Trendelenburg positions on intraocular pressure changes during robot-assisted radical prostatectomy. *Prostate Int.*, 2017, vol. 5, no. 4, pp. 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2017.03.008>.
28. Ozcan A.A., Ulas B. Ischemic optic neuropathy in robotic-assisted gynaecologic surgery: A case report. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2019, vol. 45, no. 3, pp. 748–750. <https://doi.org/10.1111/jog.13877>.
29. Ozcan M.F., Akbulut Z., Gurdal C. et al. Does steep Trendelenburg positioning effect the ocular hemodynamics and intraocular pressure in patients undergoing robotic cystectomy and robotic prostatectomy? *Int. Urol. Nephrol.*, 2017, vol. 49, no. 1, pp. 55–60. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1449-y>.
30. Patel V.R., Palmer K.J., Coughlin G. et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J. Endourol.*, 2008, vol. 22, no. 10, pp. 2299–2305. <https://doi.org/10.1089/end.2008.9711>.
31. Pinkney T.D., King A.J., Walter C. et al. Raised intraocular pressure (IOP) and perioperative visual loss in laparoscopic colorectal surgery: a catastrophe waiting to happen? A systematic review of evidence from other surgical specialties. *Tech. Coloproctol.*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 331–335. <https://doi.org/10.1007/s10151-012-0879-5>.
32. Raz O., Boesel T.W., Arianayagam M. et al. The effect of the modified Z Trendelenburg position on intraocular pressure during robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized, controlled study. *J. Urol.*, 2015, vol. 193, no. 4, pp. 1213–1219. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.094>.
33. Taketani Y., Mayama C., Suzuki N. et al. Transient but significant visual field defects after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in deep Trendelenburg position. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 4, e0123361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123361>.
34. The Postoperative Visual Loss Study Group. Risk factors associated with ischemic optic neuropathy and spinal fusion surgery. *Anesthesiology*, 2012, vol. 116, no. 1, pp. 15–24. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823d012a>.
35. Tosh P., Krishnankutty S.V., Rajan S. et al. Does restrictive fluid strategy during robotic pelvic surgeries obtund intraoperative rise in intraocular pressure? *Anesth. Essays. Res.*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 155–158. https://doi.org/10.4103/aer.AER_144_17.
36. Weber E., Colyer M., Lesser R., Subramanian P. Posterior ischemic optic neuropathy after minimally invasive prostatectomy. *J. Neuroophthalmol.*, 2007, vol. 27, no. 4, pp. 285–287. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31815b9f67>.
37. Yonekura H., Hirate H., Sobue K. Comparison of anesthetic management and outcomes of robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy. *J. Clin. Anesth.*, 2016, vol. 35, pp. 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.014>.
38. Yoo Y.C., Bai S.J., Lee K.Y. et al. Total intravenous anesthesia with propofol reduces postoperative nausea and vomiting in patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective randomized trial. *Yonsei Med. J.*, 2012, vol. 53, no. 6, pp. 1197–1202. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.6.1197>.
39. Yoo Y.C., Kim N.Y., Shin S. et al. The intraocular pressure under deep versus moderate neuromuscular blockade during low-pressure robot assisted laparoscopic radical prostatectomy in a randomized trial. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 8, e0135412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135412>.

40. Yoo Y. C., Shin S., Choi E. K. et al. Increase in intraocular pressure is less with propofol than with sevoflurane during laparoscopic surgery in the steep Trendelenburg position // *Can. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 61, № 4. – P. 322–329. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0112-2>.
41. You A. H., Song Y., Kim D. H. et al. Effects of positive end-expiratory pressure on intraocular pressure and optic nerve sheath diameter in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A randomized, clinical trial // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 14. – e15051. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015051>.
40. Yoo Y.C., Shin S., Choi E.K. et al. Increase in intraocular pressure is less with propofol than with sevoflurane during laparoscopic surgery in the steep Trendelenburg position. *Can. J. Anaesth.*, 2014, vol. 61, no. 4, pp. 322–329. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0112-2>.
41. You A.H., Song Y., Kim D.H. et al. Effects of positive end-expiratory pressure on intraocular pressure and optic nerve sheath diameter in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A randomized, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 14, e15051. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015051>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Лutfаракhманов Ильдaр Ильдусович
доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии с курсом ИДПО.
E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru

Галеев Ильдaр Рафаэлевич
ассистент кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ИДПО,
заочный аспирант.

Лифанова Алена Дмитриевна
ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ИДПО.

Миронов Пётр Иванович
доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии с курсом ИДПО.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Bashkirsky State Medical University,
3, Lenina St.,
Ufa, 450008.*

Ildar I. Lutfarakhmanov
*Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Professional Development Training.
Email: lutfarakhmanov@yandex.ru*

Ildar R. Galeev
*Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Professional Development Training, Part-time
Post-Graduate Student.*

Alena D. Lifanova
*Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care
Department with Professional Development Training.*

Petr I. Mironov
*Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department
with Professional Development Training.*



Эноксапарин-индуцированная гепатотоксичность: клинические наблюдения и обзор литературы

Ю. Н. КРОВКО, А. В. ШМИГЕЛЬСКИЙ, А. Д. АХМЕДОВ, А. А. ШУЛЬГИНА, В. А. ЛУКШИН, Д. Ю. УСАЧЁВ

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Низкомолекулярные гепарины, в частности эноксапарин, имеют широкий спектр показаний к применению, включая профилактику и лечение тромбоза глубоких вен. Назначая эноксапарин, любой практикующий врач помнит о возможности развития кровотечений или тромбоцитопении, однако мало кто осведомлен о таком побочном эффекте, как повышение уровня печеночных трансаминаз. В 2019 г. мы столкнулись с двумя случаями эноксапарин-индуцированной гепатотоксичности. В первом наблюдении женщине 40 лет был назначен эноксапарин в дозе 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки в качестве мост-терапии для отмены варфарина перед плановым хирургическим вмешательством, во втором – мужчина 27 лет получал эноксапарин в дозе 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки для профилактики тромбоза глубоких вен. У обоих пациентов отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз больше 3 верхних пределов нормы, что потребовало отмены препарата.

Ключевые слова: лекарственное повреждение печени, эноксапарин, низкомолекулярные гепарины, гепатотоксичность, тромбоз глубоких вен

Для цитирования: Кровко Ю. Н., Шмигельский А. В., Ахмедов А. Д., Шулгина А. А., Лукшин В. А., Усачёв Д. Ю. Эноксапарин-индуцированная гепатотоксичность: клинические наблюдения и обзор литературы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 84-92. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-84-92

Enoxaparin-induced hepatotoxicity: clinical cases and literature review

YU. N. KROVKO, A. V. SHMIGELSKIY, A. D. AKHMEDOV, A. A. SHULGINA, V. A. LUKSHIN, D. YU. USACHEV

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

ABSTRACT

Low molecular weight heparins, in particular enoxaparin, have a wide range of applications, including prevention and treatment of deep vein thrombosis. The most common adverse effects of these drugs are bleeding and thrombocytopenia, but a clinician should be aware of another less common but not less important adverse effect such as an elevated transaminase level. In 2019, we observed two cases of enoxaparin-induced hepatotoxicity. In the first one, enoxaparin 0.4 ml subcutaneously twice a day was prescribed to a 40-year-old woman as a bridge therapy to discontinue warfarin before elective surgery. In the second case, a 27-year-old man received enoxaparin 0.4 ml subcutaneously twice a day for the prevention of deep vein thrombosis. The elevation of transaminase level for more than 3 times above the norm was noted in both patients which required discontinuation of the drug.

Key words: drug-induced liver injury, enoxaparin, low molecular weight heparins, hepatotoxicity, deep vein thrombosis

For citations: Krovko Yu.N., Shmigelskiy A.V., Akhmedov A.D., Shulgina A.A., Lukshin V.A., Usachev D.Yu. Enoxaparin-induced hepatotoxicity: clinical cases and literature review. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 84-92. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-84-92

Для корреспонденции:

Кровко Юлия Николаевна
E-mail: JuliaKrovko@yandex.ru

Correspondence:

Yulia N. Krovko
Email: JuliaKrovko@yandex.ru

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются продуктами деполимеризации нефракционированного гепарина (НФГ), молекулярная масса которых варьирует от 4 500 до 6 500 Да. По сравнению с НФГ, НМГ обладают большей анти-Ха и меньшей антитромбиновой активностью, поэтому они незначительно влияют на активированное частичное тромбопластиновое время и могут снижать риск развития кровотечений [12, 24]. Данный класс включает большое количество препаратов [23], из которых наиболее часто применяются эноксапарин, далтепарин и фраксипарин. НМГ широко используют для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен с развитием тромбозомболии легочной артерии или без нее, а также для профилактики ишемических осложнений на фоне нестабильной стенокардии [15]. Несмотря на более высокую эффективность и безопасность, для НМГ характерны такие нежелательные лекарственные реакции, как кровотечения (1,5–2%) и тромбоцитопения (0,1%). Другой важной, но менее

известной нежелательной лекарственной реакцией является лекарственное повреждение печени (ЛПП), определяемое как повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3 раза выше верхнего предела нормы (ВПН) и манифестирующее в виде гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного вариантов [16, 23]. ЛПП может разрешиться без дальнейших последствий либо стать угрозой для жизни пациента: гепатоцеллюлярный вариант в сочетании с желтухой приводит к развитию острой печеночной недостаточности с летальностью в 10–50% случаев [14]. Повышение уровня печеночных трансаминаз возможно не только на фоне терапии НФГ, но и НМГ [8]. Для определения характера повреждения печени используют отношение R, определяемое на основании показателей АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина [11] (табл. 1). Диагностика ЛПП представляет определенные трудности, так как специфические симптомы и биомаркеры отсутствуют, а количество

Таблица 1. Типы ЛПП [17]

Table 1. Types of drug-induced liver injuries [17]

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	> 2 × ВПН	< ВПН	≥ 5
Холестатический	< ВПН	> 2 × ВПН	≤ 2
Смешанный	> 2 × ВПН	> 2 × ВПН	2–5

Примечание: R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН)

лекарственных средств (ЛС), способных вызвать подобную реакцию, огромно. С целью установить причинно-следственную связь между конкретным ЛС и развитием ЛПП разработаны специфические методы, например шкала RUCAM (the Roussel Uclaf Causality Assessment Method), впервые предложенная в 1993 г. и модифицированная в 2015 г. Каждый признак в ней оценивается в баллах, сумма которых позволяет исключить либо определить связь гепатотоксичности с конкретным препаратом как маловероятную (1–2 балла), возможную (3–5 баллов), вероятную (6–8 баллов) и высоковероятную (≥ 9 баллов) [9, 11, 27]. Лечение начинается с немедленной отмены подозреваемого препарата и в дальнейшем носит симптоматический характер. При развитии острой печеночной недостаточности только трансплантация печени позволяет добиться улучшения прогноза [5].

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка С. 40 лет, ИМТ 28 кг/м², обратилась с жалобами на онемение левой половины тела, периодическую слабость в левых конечностях и нечеткость речи. По данным спиральной компьютерной томографии головного мозга обнаружены признаки болезни мойя-мойя в стадии декомпенсации с высоким риском развития ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. После консультации хирурга назначена дата госпитализации для проведения планового

хирургического вмешательства – создания экстраинтракраниального сосудистого микроанастомоза в сочетании с энцефало-дуро-артерио-синангиозом. Из анамнеза известно, что с мая 2019 г. пациентка страдает железодефицитной анемией, по поводу которой постоянно принимает препараты железа, в 1999 г. перенесла протезирование митрального клапана, в связи с чем постоянно принимает варфарин (МНО = 2,0). За неделю до оперативного вмешательства варфарин был заменен эноксапарином в дозе 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки. В день госпитализации, на 7-е сут приема эноксапарина, при прохождении предоперационного обследования выявлено повышение уровня АЛТ до 527 Ед/л, АСТ до 196 Ед/л и гамма-ГТ до 337 Ед/л (табл. 2). Пациентка не предъявляла жалоб, связанных с гепатобилиарной системой, не имела заболеваний печени в анамнезе, не злоупотребляла алкоголем или наркотическими веществами, и результаты биохимического анализа крови от 12 июля 2019 г. (за 10 дней до операции) находились в пределах референтных значений (АЛТ – 3 Ед/л, АСТ – 5 Ед/л, гамма-ГТ – 30 Ед/л). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени обнаружено увеличение ее размеров за счет левой доли. Результаты иммунологического исследования на наличие антител к ВИЧ-инфекции и вирусам гепатита В и С были отрицательными. Значение отношения R составило 18, что свидетельствует о гепатоцеллюлярном характере повреждения печени. По модифицированной шкале RUCAM общий балл для данного случая равен 11, т. е. высоковероятна связь эноксапарина с возникновением гепатотоксичности [11]. Спустя 11 дней терапии эноксапарином плановое оперативное вмешательство отменено, препарат заменен варфарином и пациентка выписана до нормализации уровня трансаминаз. В течение 2 мес. после отмены препарата уровень АЛТ, АСТ и гамма-ГТ снизился до 44, 25 и 145 Ед/л соответственно, хотя показатель гамма-ГТ все еще оставался повышенным. На фоне стабилизации уровня трансаминаз дата повтор-

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей пациентки № 1

Table 2. Changes in laboratory tests results of Patient 1

Показатель	Референтный интервал	Дни								
		12.07	22.07	23.07	24.07	23.09	30.09	08.11	11.11	12.11
Лекарственный препарат		Варфарин	Эноксапарин	Эноксапарин	Эноксапарин	Варфарин	Эноксапарин	Фраксипарин	Фраксипарин	Фраксипарин
АЛТ, Ед/л	< 49	3	527	445	383	44	150,2	–	87	54
АСТ, Ед/л	< 46	5	196	179	137	25	72,6	–	42	30
гамма-ГТ, Ед/л	< 50	33	337	305	283	145	209,3	–	138	101
Щелочная фосфатаза, Ед/л	70–390	139	–	234	–	309	152	–	–	–
Билирубин общий, мкмоль/л	< 21,0	19,1	12,1	10,4	11,4	13	–	–	12,3	11,3
МНО	–	–	1,04	–	–	–	–	1,86	1,15	1,18
R-отношение	–	–	18	–	–	–	8	–	–	–
Баллы RUCAM	–	–	11	–	–	–	–	–	–	–

ной госпитализации была назначена на 8 ноября и предпринята попытка перевода на эноксапарин, однако вновь наблюдалось повышение печеночных ферментов (АЛТ – 150,2 Ед/л, АСТ – 72,6 Ед/л, гамма-ГТ – 209,3 Ед/л). Мы предположили, что причиной может являться прием эноксапарина, поэтому он был отменен и пациентка вернулась к приему варфарина. Принято решение дождаться нормализации уровня аминотрансфераз, заменить эноксапарин другим препаратом из класса НМГ и оперировать сразу после окончания эффекта варфарина, достигнув целевого значения МНО (1,0–1,2). В день госпитализации больной отменен варфарин и назначен фраксипарин в дозе 0,3 мл п/к 2 раза в сутки. Спустя 4 дня терапии фраксипарином уровень АЛТ и АСТ практически вернулся к норме (87 и 42 Ед/л соответственно), однако уровень гамма-ГТ оставался повышенным – 138 Ед/л. Тем не менее к этому моменту действие варфарина закончилось, удалось добиться необходимого значения МНО (1,15) и пациентка была успешно прооперирована. В 1-е сут после операции была продолжена терапия фраксипарином в дозе 0,3 мл п/к 1 раз в день, со 2-х сут – 2 раза в день. На фоне проводимого лечения наблюдалось дальнейшее снижение показателей АЛТ, АСТ и гамма-ГТ (54, 30 и 101 Ед/л соответственно). После выписки пациентка вернулась к приему варфарина, повышения уровня печеночных трансаминаз более не наблюдалось.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Б. 27 лет, ИМТ 34,4 кг/м², был госпитализирован в нашу клинику для оперативного лечения по поводу нейроцитомы правого бокового желудочка. Анамнез пациента включал следующие сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит в стадии ремиссии, алиментарное ожирение 1-й степени, хондромалицию левого надколеника 2-й степени и хронический панкреатит в стадии ремиссии. В связи с этим проходил курсовое лечение, принимает урсосан, креон, гепабене и аденон (курс весна/осень). Хирургическое вмешательство проведено 30 октября 2019 г., операцию перенес удовлетворительно, состояние больного в послеоперационном периоде оставалось стабильным. Во время выполнения 5 ноября планового УЗИ вен нижних конечностей обнаружены признаки неокклюзирующего тромбоза задних большеберцовых вен и малоберцовых вен справа без достоверных признаков флотации (протокол профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов нейрохирургического профиля отличается от таковых у пациентов с другими хирургическими заболеваниями по причине особенностей гемостаза и характера послеоперационных осложнений) [13]. Принято решение назначить эноксапарин в дозе 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки, а с 7 ноября – 2 раза в сутки. Вечером 8 ноября у пациента появились жалобы на сыпь по всему телу и гипертермию до 38,5°C, купируемую антипиретиками. В результате дополнительного обследования 11 ноября по дан-

ным клинического анализа ликвора, клинического и биохимического анализов крови – признаки менингита отсутствуют, однако выявлено повышение уровня АЛТ до 629 Ед/л, АСТ до 146 Ед/л, гамма-ГТ до 434 Ед/л и общего билирубина до 21,7 ммоль/л. УЗИ печени обнаружило признаки гепатомегалии и диффузных изменений ее паренхимы по типу жировой инфильтрации, а также расширение желчных протоков в V сегменте. Результаты иммунологического исследования на наличие антител к ВИЧ-инфекции, вирусам гепатита В и С были отрицательными; результаты полимеразной цепной реакции от 12 ноября также позволили исключить ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты А, В и С. В этот же день, исходя из полученных данных и известных случаев эноксапарин-индуцированной гепатотоксичности, препарат заменен фраксипарином в дозе 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки. На следующий день пациент отметил улучшение самочувствия, а результаты биохимического исследования крови показывали снижение уровней АЛТ, АСТ, гамма-ГТ и общего билирубина (440, 72, 404 Ед/л и 11,3 ммоль/л соответственно). При оценке характера повреждения печени мы получили отношение R, равное 21, что свидетельствует о гепатоцеллюлярном варианте. По модифицированной шкале RUCAM общий балл для данного случая составил 8, что свидетельствует о вероятной связи эноксапарина с развитием гепатотоксичности [11] (табл. 3). Мы исключили связь других препаратов, которые принимает пациент (урсосан, креон, гепабене, аденон), с возникновением ЛПП, поскольку для них данная нежелательная лекарственная реакция либо нехарактерна, либо встречается редко (препарат аденон не найден в государственном реестре лекарственных средств) [1–3]. В дальнейшем состояние пациента оставалось удовлетворительным, однако по результатам планового УЗИ вен нижних конечностей наблюдалась отрицательная динамика, 14 ноября пациент был выписан для дальнейшего лечения в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Обсуждение

ЛПП возникает в результате воздействия ЛС или неинфекционного токсического агента, проявляется различной степенью дисфункции органа и подразделяется на предсказуемые (собственно гепатотоксические) и непредсказуемые (идиосинкразические) реакции. Собственно гепатотоксические реакции связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы, стереотипны и воспроизводимы на животных моделях. Обычно имеют короткий латентный период и возникают в течение 1–5 дней после применения высоких терапевтических или супратерапевтических доз [4, 19, 22]. Идиосинкразические реакции развиваются редко (предполагаемая общая годовая заболеваемость составляет 19,1 случая на 100 000) [4], не зависят от дозы, обусловлены иммунологической реактивно-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей пациента № 2

Table 3. Changes in laboratory tests results of Patient 2

Показатель	Референтный интервал	Дни				
		28.10	05.11	11.11	12.11	13.11
Лекарственный препарат		–	Эноксапарин*	Эноксапарин	Фраксипарин	Фраксипарин
АЛТ, Ед/л	< 49	91	–	629	484	440
АСТ, Ед/л	< 46	15	–	146	93	72
гамма – ГТ, Ед/л	< 50	137	–	434	402	404
Щелочная фосфатаза, Ед/л	70–390	–	–	–	124	116
Билирубин общий, мкмоль/л	< 21,0	9,1	–	21,7	15,0	11,3
R отношение	–	–	–	21	–	–
Баллы RUCAM	–	–	–	8	–	–

стью организма или генетическими особенностями, их клиническое течение и исходы варьируемы [17]. Характерным паттерном идиосинкразического типа ЛПП является бессимптомное транзитное повышение уровня печеночных трансаминаз (как минимум, АЛТ > 3 × ВПН), отсутствие желтухи, гепатоцеллюлярный характер повреждения без холестаза и полное восстановление функции печени после отмены препарата [6, 28]. Однако еще в 1960-х годах Хайман Циммерман впервые отметил, что у пациентов с лекарственно-индуцированной гепатоцеллюлярной желтухой (т. е. с желтухой на фоне гепатоцеллюлярного повреждения) риск летального исхода ЛПП составляет 10–50%. Примерно у 10% может развиваться острая печеночная недостаточность с летальностью до 80% [4, 28]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) внедрило наблюдение Циммермана в практику в качестве индикатора тяжелого ЛПП. Был введен термин «Нью’s law» (закон Хая): если при использовании ЛС отмечается повышение АЛТ > 3 × ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина ≥ 2 × ВПН при отсутствии холестаза, ЛПП следует расценивать как опасное и прекратить прием ЛС [5]. Метод имеет высокую специфичность (92%) и отрицательную прогностическую ценность (99%), но низкую чувствительность (68%) и положительную прогностическую ценность (2%),

что послужило причиной его модификации и поиска новых прогностических моделей [22]. Например, M. Robles-Diaz et al. предложили при определении отношения R заменить показатель АЛТ показателем АСТ, если это приведет к получению более высокого значения R (nR – new ratio). Превосходство данной методики подтверждено в недавнем анализе базы данных DILIN (the Drug-Induced Liver Injury Network) [18, 25]. В клинической практике для определения степени тяжести ЛПП рекомендуется использовать критерии, разработанные Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011), которые представлены в табл. 4 [22]. В связи с отсутствием патогномичных биомаркеров для облегчения постановки диагноза разработано несколько оценочных методов. Впервые опубликованная в 1993 г. и модифицированная в 2015 г. шкала RUCAM представляет собой структурированный, стандартизированный, специфический подход к диагностике гепатотоксичности ЛС, позволяющий оценить вероятность и степень причинно-следственной связи между ЛС/растительным препаратом и развитием ЛПП. Несмотря на то что данный метод показал высокую чувствительность (86%), специфичность (89%), положительную (93%) и отрицательную (78%) прогностическую ценность, имеются определенные ограничения в его использовании, в частности невозможность применения у пациентов с уже существующим заболеванием

Таблица 4. Классификация ЛПП по степени тяжести (по G. P. Aithal et al., 2011) [17]

Table 4. Classification of liver-induced liver injuries by the severity degree (as per G. P. Aithal et al., 2011)

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина < 2 × ВПН
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 × ВПН, клинические симптомы*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 × ВПН и одно из нижеследующего: МНО ≥ 1,5; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение; * – клинические симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела

печени. Тем не менее во многих странах в течение более двух десятилетий врачи и фармацевтические компании успешно применяют шкалу RUCAM при подозрении острого ЛПП [11]. Данный метод оценки включает следующие компоненты:

- временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС;
- течение заболевания после отмены препарата;
- наличие специфических факторов риска;
- применение других потенциально гепатотоксичных ЛС;
- исключение других причин заболевания печени;
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата;
- реакция на повторное применение предполагаемого препарата.

Каждый признак оценивается в баллах, сумма которых позволяет исключить либо определить связь гепатотоксичности с конкретным ЛС как маловероятную (1–2 балла), возможную (3–5 баллов), вероятную (6–8 баллов) и высоковероятную (≥ 9 баллов) [22]. Применив модифицированную шкалу RUCAM к нашим клиническим наблюдениям, мы получили 11 и 8 баллов, что свидетельствует о высоковероятной и вероятной связи эноксапарина с развитием гепатотоксичности.

О повышении уровня печеночных трансаминаз в плазме крови на фоне терапии НФГ известно еще с 1975 г. [26]. Эта связь нашла подтверждение в дальнейших исследованиях, а более детальное изучение НМГ продемонстрировало, что подобная реакция не является специфичной только для НФГ и повышение уровня аминотрансфераз также происходит после введения НМГ. М. К. Carlson et al. представили обзор клинических исследований, оценивающих гепатотоксичность НФГ и НМГ. При определении гепатотоксичности как повышения уровня трансаминаз $> 3 \times$ ВПН частота встречаемости составила 5% для НФГ и 5–9% для НМГ, что позволяет считать этот эффект характерным для всего класса [10]. А. Н. Harrill et al. пришли к такому же выводу, проведя исследование с участием 48 здоровых добровольцев, рандомизированных на 4 группы для получения НФГ (150 Ед/кг), эноксапарина (1 мг/кг), далтепарина (120 МЕ/кг) или адомипарина (125 МЕ/кг) каждые 12 ч в течение 4–5 дней. Повышение уровня АЛТ и АСТ $>$ ВПН наблюдалось у 94% (45/48) испытуемых, принимавших НФГ, и у 90% (43/48) – НМГ соответственно. В каждой группе уровень трансаминаз возрастал на 3-й день, достигая пика к 7-му дню, а статистически значимой разницы в показателях АЛТ или АСТ между группами не обнаружено. Об этом нежелательном эффекте необходимо помнить, принимая решение о переходе с одного вида гепарина на другой в случае развития гепарин-индуцированного повреждения печени [4, 17].

Поиск информации по случаям ЛПП, индуцированного эноксапарином, осуществлялся в базах дан-

ных Pubmed/MEDLINE, eLibrary, Cyberleninka, а также в поисковой системе Google. Среди публикаций за период с 2001 по 2019 г. было найдено 7 клинических наблюдений на английском языке, одно из которых не внесено в таблицу в связи с отсутствием необходимых данных (табл. 5). В частности, К. J. Hahn et al. описали случай 45-летнего мужчины с тромбозом глубоких вен, получавшего эноксапарин в дозе 80 мг п/к 2 раза в день. До начала терапии уровень АСТ составил 29 Ед/л, АЛТ – 33 Ед/л. Спустя 4 дня приема НМГ обнаружено бессимптомное повышение АСТ и АЛТ – 340 и 579 Ед/л соответственно. Эноксапарин отменен на 7-й день, а через неделю уровень АСТ и АЛТ снизился до 61 и 273 Ед/л. Пациент оставался бессимптомным, на 22-й день уровень АСТ нормализовался (29 Ед/л), а уровень АЛТ снизился до 70 Ед/л. При оценке по шкале RUCAM было получено 10 баллов, что свидетельствует о высокой вероятности связи ЛПП с эноксапарином [16].

Клинический случай, описанный Е. L. Baker et al., интересен тем, что у пациентки 29 лет с множественной билатеральной легочной эмболией на фоне приема оральных контрацептивов на второй день госпитализации (после двух доз эноксапарина 90 мг п/к) появились жалобы на прогрессирующую тошноту и рвоту. Хотя в данных, опубликованных ранее, пациенты не предъявляли никаких жалоб либо предъявляли спустя значительно больший период времени [7]. В одном из наших наблюдений у мужчины 27 лет спустя 4 дня терапии эноксапарином в дозе 0,4 мл п/к 2 раза в сутки появились жалобы на гипертермию до 38,5°C и сыпь по всему телу. Данных за менингит или другие воспалительные процессы не получено, единственным изменением в терапии было назначение эноксапарина, что позволяет предположить связь симптомов с приемом НМГ.

Помимо специфических оценочных шкал, для диагностики ЛПП важное значение имеет биопсия. Описаны отдельные гистологические признаки, имеющие неблагоприятное прогностическое значение. Фиброз, микровезикулярный стеатоз, холангиолярный холестаз, нейтрофильная инфильтрация и портальная венопатия ассоциированы с тяжелыми или фатальными повреждениями, в то время как эозинофильная инфильтрация и гранулемы (гистологические признаки иммуноаллергических реакций) относятся к менее выраженным повреждениям и связаны с более благоприятным прогнозом [21, 22]. С. Hui et al. выполнили чрескожную биопсию печени пациенту с повышенным уровнем печеночных трансаминаз на фоне терапии эноксапарином. Согласно результатам биопсии, ацинарная архитектура была сохранена, но имелась баллонная дистрофия с цитоплазматическим отеком и просветлением преимущественно в зоне 3 ацинуса и локально в зоне 2 ацинуса. В ацинусах обнаружены рассеянные очаги пятнистого некроза, ассоциированные с небольшими скоплениями мононуклеарных клеток и ацидофильными тельцами. Выявлен незначи-

Таблица 5. Сводные данные об эноксапарин-индуцированном повреждении печени, опубликованные в период с 2001 по 2019 г.

Table 5. Summarized data on enoxaparin-induced liver injuries published from 2001 to 2019

Исследование	Доза	Время повышения уровня трансаминаз и симптомы	Пик АСТ/АЛТ	Исход
Carlson et al. (2001)	Эноксапарин 40 мг п/к 2 р/день	На 7-й день (абдоминальная боль)	АСТ: 93 Ед/л АЛТ: 147 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 18-му дню
Hui et al. (2001)	Эноксапарин 60 мг п/к 2 р/день	На 4-й день	АСТ: 110 Ед/л АЛТ: 170 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ через 2 мес.
Baker et al. (2009)	Эноксапарин 90 мг п/к 2 р/день	После приема двух доз (тошнота и рвота)	АСТ: 22 Ед/л АЛТ: 429 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 4-му дню, спустя 2 мес. АСТ/АЛТ в пределах референтных значений
Harrill et al. (2012)	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/день	На 5-й день	АСТ: 267 Ед/л АЛТ: 379 Ед/л	Нет данных о конкретном пациенте; во всей группе нормализация АСТ/АЛТ на 7-й день
		На 7-й день	АСТ: 140 Ед/л АЛТ: 170 Ед/л	
		На 5-й день	АСТ: 286 Ед/л АЛТ: 436 Ед/л	
		На 6-й день	АСТ: 167 Ед/л АЛТ: 306 Ед/л	
		На 6-й день	АСТ: 131 Ед/л АЛТ: 136 Ед/л	
		На 6-й день	АСТ: 106 Ед/л АЛТ: 148 Ед/л	
Hahn et al. (2014)	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/день	На 4-й день	АСТ: 460 Ед/л АЛТ: 770 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 22-му дню
Pivarnik et al. (2016) [29]	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/день	На 7-й день	АСТ: 135 Ед/л АЛТ: 257 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 32-му дню

тельный микровезикулярный стеатоз. Портальные тракты и желчные протоки были без изменений [20]. В случае, описанном М. Leo et al., гистологическое исследование печени обнаружило присутствие нескольких «стекловидных» гепатоцитов, с цитоплазматическими включениями фибриногена. Наличие подобных клеток описано для различных состояний, включая гепатит В, ЛПП, гликогеноз IV типа и печеночную эндоплазматическую болезнь ретикулума (ESRD) [4].

Механизмы, лежащие в основе гепарин-индуцированной гепатотоксичности, до сих пор неизвестны. Предложено множество теорий, включая прямое токсическое действие, модификацию мембран гепатоцитов и активацию иммунного ответа (реакции гиперчувствительности) [4, 10]. Прямой токсический эффект продуктов гепарина кажется маловероятным, поскольку их метаболизм осуществляется путем десульфатации, в то время как известные прямые гепатотоксины усиливают свой эффект посредством метаболического превращения в алкилирующие, арилирующие или ацилирующие агенты, которые связываются с молекулами на поверхности клеток и вызывают их некроз [10]. Иммунологическая гепатотоксичность может быть

результатом стимуляции продуктами гепарина выработки антитромбоцитарных антител, хотя обычно реакции гиперчувствительности сопровождаются эозинофилией, кожной сыпью и жаром, что нехарактерно для гепарин-индуцированного повышения уровня печеночных трансаминаз. М. К. Carlson et al. пришли к выводу, что наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе гепарин-индуцированного повреждения печени, является модификация мембран гепатоцитов. Продукты гепарина вызывают высвобождение в кровоток специфических ферментов (липазы), изменяющих проницаемость мембран и увеличивающих выделение содержимого клеток печени, что приводит к транзиторному повышению уровня аминотрансфераз в крови [10].

Однако данная гипотеза была оспорена А. Н. Harrill et al., которые провели исследование на 48 здоровых добровольцах, рандомизированных на 4 группы для получения НФГ, эноксапарина, далтепарина и адомипарина с целью мониторинга повышения уровня аминотрансфераз и поиска диагностических биомаркеров ЛПП. У более 90% пациентов отмечалось повышение уровня аминотрансфераз, а количественное определение в кровотоке специфических для печени белковых

маркеров, таких как miR-122 (микроРНК позвоночных) и HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1 или амфотерин), позволило предположить, что продукты гепарина способны вызывать транзиторный некроз гепатоцитов и дальнейшую активацию врожденного иммунитета за счет связи HMGB1 с толл-подобными рецепторами [4, 17].

Заключение

ЛПП, вызванное НМГ, характеризуется гепатоцеллюлярным типом повреждения, коротким латентным периодом (дни-недели) и бессимптомным транзиторным повышением уровня печеночных трансаминаз. Наши клинические наблюдения подтверждают связь эноксапарина с развитием гепато-

токсичности. Данный вид ЛПП может разрешиться без последствий либо стать жизнеугрожающим состоянием: по сравнению со смешанным вариантом (2%), гепатоцеллюлярный паттерн в большей степени связан с худшим исходом (7–13%) [4]. Точно неизвестно, каким образом НМГ вызывают повреждение печени. Наиболее правдоподобной теорией считают некроз гепатоцитов и активацию врожденного иммунитета. Несмотря на то что в большинстве случаев ЛПП, вызванного НМГ, гепатотоксический эффект обратим и не сопровождается клиническими проявлениями, тщательный мониторинг функции печени на фоне терапии НМГ необходим для того, чтобы быстро установить диагноз и избежать агрессивных методов обследования (например, биопсии печени).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Гепабене. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1629b696-7bc5-422b-a3ef-ee4eb400fde3&t= (дата обращения: 19.01.2020).
2. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Урсосан. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ee02eb-a348-49eb-bd05-d74f693f081a&t= (дата обращения: 19.01.2020).
3. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Креон 25000. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ac439cc-d78c-4d8f-9ffe-a085984979fb&t= (дата обращения: 19.01.2020).
4. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
5. Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 100–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-100-107>.
6. Arora N., Goldhaber S. Z. Anticoagulants and transaminase elevation // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 15. – P. 698–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100>.
7. Baker E. L., Loewenthal T., Salerno E. et al. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity // *Am. J. Heal. Pharm.* – 2009. – Vol. 66, № 7. – P. 638–641. <https://doi.org/10.2146/ajhp080311>.
8. Bosco M., Kish T. Hepatotoxicity with elevated bilirubin secondary to prophylactic doses of unfractionated heparin: a case report and review of heparin-induced hepatotoxicity // *J. Pharm. Technol.* – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 36–40. <https://doi.org/10.1177/8755122518803363>.
9. Cano-Paniagua A., Amariles P., Angulo N. et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated RUCAM being used for prospective causality assessment // *Ann. Hepatol.* – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.11.008>.
10. Carlson M. K., Gleason P. P., Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity // *Pharmacotherapy*. – 2001. – Vol. 21, № 1. – P. 108–113. <https://doi.org/10.1592/phco.21.1.108.34436>.
11. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 1–33. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>.

REFERENCES

1. State Register of Medications. Guidelines for medical use of Hepabene. (In Russ.) (Epub.), Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1629b696-7bc5-422b-a3ef-ee4eb400fde3&t= (Accessed: 19.01.2020).
2. State Register of Medications. Guidelines for medical use of Ursosan. (In Russ.) (Epub.), Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ee02eb-a348-49eb-bd05-d74f693f081a&t= (Accessed: 19.01.2020).
3. State Register of Medications. Use guidelines for Creon 25000. (In Russ.) (Epub.), Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ac439cc-d78c-4d8f-9ffe-a085984979fb&t= (Accessed: 19.01.2020).
4. Ivashkin V.T., Baranovskiy A.Yu., Raykhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy Journal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 101–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
5. Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnosis and treatment. *Meditinsky Soviet*, 2017, no. 5, pp. 100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-100-107>.
6. Arora N., Goldhaber S.Z. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation*, 2006, vol. 113, no. 15, pp. 698–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100>.
7. Baker E.L., Loewenthal T., Salerno E. et al. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity. *Am. J. Heal. Pharm.*, 2009, vol. 66, no. 7, pp. 638–641. <https://doi.org/10.2146/ajhp080311>.
8. Bosco M., Kish T. Hepatotoxicity with elevated bilirubin secondary to prophylactic doses of unfractionated heparin: a case report and review of heparin-induced hepatotoxicity. *J. Pharm. Technol.*, 2019, vol. 35, no. 1, pp. 36–40. <https://doi.org/10.1177/8755122518803363>.
9. Cano-Paniagua A., Amariles P., Angulo N. et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann. Hepatol.*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.11.008>.
10. Carlson M.K., Gleason P.P., Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy*, 2001, vol. 21, no. 1, pp. 108–113. <https://doi.org/10.1592/phco.21.1.108.34436>.
11. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 17, no. 1, pp. 1–33. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>.

12. Di Saia P. J., Creasman W. T., Mannel R. S. et al. Clinical Gynecologic Oncology 9th edition. - Philadelphia, PA, Elsevier, Inc. - 2018. - P. 1-631.
13. Faraoni D., Comes R. F., Geerts W. et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis // Eur. J. Anaesthesiol. - 2018. - Vol. 35, № 2. - P. 90-95. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000710>.
14. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. - 2009. - P. 1-25. [Электронный ресурс]. URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (дата обращения: 19.01.2020).
15. Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin (LMWH) in adult inpatients. - 2016. - P. 1-15. [Электронный ресурс]. URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (дата обращения 19.01.2020).
16. Hahn K. J., Morales S. J., Lewis J. H. Enoxaparin-induced liver injury: case report and review of the literature and FDA adverse event reporting system (FAERS) // Drug. Saf. - 2015. - Vol. 2, № 1. - P. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s40800-015-0018-0>.
17. Harrill A. H., Roach J., Fier I. et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers // Clin. Pharmacol. Ther. - 2012. - Vol. 92, № 2. - P. 214-220. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.40>.
18. Hayashi P. H., Rockey D. C., Fontana R. J. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury // Hepatology. - 2017. - Vol. 66, № 4. - P. 1275-1285. <https://doi.org/10.1002/hep.29283>.
19. Hoofnagle J. H., Björnsson E. S. Drug-induced liver injury-types and phenotypes // N. Engl. J. Med. - 2019. - Vol. 381, № 3. - P. 264-273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>.
20. Hui C., Yuen M., Ng I. O. et al. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity // J. Clin. Pharmacol. - 2001. - Vol. 41. - P. 691-694. <https://doi.org/10.1177/00912700122010465>.
21. Kleiner D. E., Chalasani N. P., Lee W. M. et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations // Hepatology. - 2014. - Vol. 59, № 2. - P. 661-670. <https://doi.org/10.1002/hep.26709>.
22. Leo M., Ponziani F. R., Nesci A. et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2019. - Vol. 23, № 17. - P. 7649-7654. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18888.
23. Nguyen A., Dasgupta A., Wahed A. Management of hemostasis and coagulopathies for surgical and critically ill patients: an evidence-based approach 1st edition. - Elsevier, Inc. - 2016. - P. 1-174.
24. Nissenson A. R., Fine R. N. Handbook of dialysis therapy. Philadelphia, PA, Elsevier, Inc. - 2017. - P. 1-1171.
25. Robles-Diaz M., Isabel Lucena M., Kaplowitz N. et al. Use of hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury // Gastroenterology. - 2014. - Vol. 147, № 1. - P. 109-118.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>.
26. Sonnenblick M., Oren A., Jacobson W. Hyper-transaminasemia with heparin therapy // Br. Med. J. - 1975. - Vol. 3. - P. 77. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5975.77>.
27. Thakkar S., Li T., Liu Z. et al. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity // Drug. Discov. Today. - 2019. - Vol. 25, № 1. - P. 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.022>.
28. Watkins P.B. Idiosyncratic drug-induced liver injury in patients: detection, severity assessment, and regulatory implications 1st edition // Advanc. Pharmacol. - 2019. - Vol. 85. - P. 165-193. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.02.004>.
12. Di Saia P.J., Creasman W.T., Mannel R.S. et al. Clinical Gynecologic Oncology 9th edition. Philadelphia, PA, Elsevier, Inc., 2018, pp. 1-631.
13. Faraoni D., Comes R.F., Geerts W. et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Eur. J. Anaesthesiol., 2018, vol. 35, no. 2, pp. 90-95. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000710>.
14. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009, pp. 1-25. (Epub.), Available: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (Accessed: 19.01.2020).
15. Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin (LMWH) in adult inpatients. 2016, pp. 1-15. (Epub.), Available: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (Accessed 19.01.2020).
16. Hahn K.J., Morales S.J., Lewis J.H. Enoxaparin-induced liver injury: case report and review of the literature and FDA adverse event reporting system (FAERS). Drug. Saf., 2015, vol. 2, no. 1, pp. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s40800-015-0018-0>.
17. Harrill A.H., Roach J., Fier I. et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. Ther., 2012, vol. 92, no. 2, pp. 214-220. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.40>.
18. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. Hepatology, 2017, vol. 66, no. 4, pp. 1275-1285. <https://doi.org/10.1002/hep.29283>.
19. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury-types and phenotypes. N. Engl. J. Med., 2019, vol. 381, no. 3, pp. 264-273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>.
20. Hui C., Yuen M., Ng I.O. et al. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. J. Clin. Pharmacol., 2001, vol. 41, pp. 691-694. <https://doi.org/10.1177/00912700122010465>.
21. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M. et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 661-670. <https://doi.org/10.1002/hep.26709>.
22. Leo M., Ponziani F.R., Nesci A. et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2019, vol. 23, no. 17, pp. 7649-7654. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18888.
23. Nguyen A., Dasgupta A., Wahed A. Management of hemostasis and coagulopathies for surgical and critically ill patients: an evidence-based approach 1st edition. Elsevier, Inc., 2016, pp. 1-174.
24. Nissenson A.R., Fine R.N. Handbook of dialysis therapy. Philadelphia, PA, Elsevier, Inc., 2017, pp. 1-1171.
25. Robles-Diaz M., Isabel Lucena M., Kaplowitz N. et al. Use of hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. Gastroenterology, 2014, vol. 147, no. 1, pp. 109-118.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>.
26. Sonnenblick M., Oren A., Jacobson W. Hyper-transaminasemia with heparin therapy. Br. Med. J., 1975, vol. 3, pp. 77. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5975.77>.
27. Thakkar S., Li T., Liu Z. et al. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity. Drug. Discov. Today, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.022>.
28. Watkins P.B. Idiosyncratic drug-induced liver injury in patients: detection, severity assessment, and regulatory implications 1st edition. Advanc. Pharmacol., 2019, vol. 85, pp. 165-193. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.02.004>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 125 047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16.
Тел.: +7 (499) 972-86-68.

Кровко Юлия Николаевна
ординатор отделения анестезиологии-реанимации.
E-mail: JuliaKrovko@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Yulia N. Krovko
Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: JuliaKrovko@yandex.ru

Шмигельский Александр Владимирович

доктор медицинских наук, профессор.

E-mail: ashmig@nsi.ru

Aleksandr V. Shmigelskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor.

Email: ashmig@nsi.ru

Ахмедов Аяз Джафар оглы

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург.

E-mail: aahmedov@nsi.ru

Ayaz Dzh. Akhmedov

Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon.

Email: aahmedov@nsi.ru

Шульгина Анна Алексеевна

врач-нейрохирург, аспирант 4-го нейрохирургического отделения.

E-mail: ashulgina@nsi.ru

Anna A. Shulgina

Neurosurgeon, Post-Graduate Student of Neurosurgery Department no. 4.

Email: ashulgina@nsi.ru

Лукшин Василий Андреевич

доктор медицинских наук, доцент.

E-mail: vlukshin@nsi.ru

Vasily A. Lukshin

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.

Email: vlukshin@nsi.ru

Усачёв Дмитрий Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН, директор центра.

E-mail: dousachev@nsi.ru

Dmitry Yu. Usachev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Center.

Email: dousachev@nsi.ru

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-93-102>

Особенности анестезии при экстракорпоральном оплодотворении

И. В. ВАРТАНОВА¹, Ю. М. КОРОСТЕЛЕВ^{1,2}, Д. М. ШИРОКОВ^{1,3}¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ²Родильный дом № 10, Санкт-Петербург, РФ³Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещается ряд практических аспектов анестезии при пункции фолликулов. Представлены данные о проникновении анестетиков и других лекарственных средств, используемых во время анестезии, в фолликулярную жидкость, а также о влиянии отдельных препаратов и условий на репродуктивный результат лечения. Описаны разнообразные варианты анестезии, которые можно использовать в зависимости от особенностей психоэмоционального состояния пациентки и количества пунктируемых фолликулов.

Ключевые слова: пункция фолликулов, анестезия, репродуктивные результаты

Для цитирования: Вартанова И. В., Коростелев Ю. М., Широков Д. М. Особенности анестезии при экстракорпоральном оплодотворении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 93-102. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-93-102

Anesthesia parameters in in vitro fertilization

I. V. VARTANOVA¹, YU. M. KOROSTELEV^{1,2}, D. M. SHIROKOV^{1,3}¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²Maternity Hospital no. 10, St. Petersburg, Russia³Snegirev Maternity Hospital no. 6, St. Petersburg, Russia

АБСТРАКТ

The review describes certain practical aspects of follicular puncture anesthesia. It presents data on the penetration of anesthetics and other drugs used during anesthesia into the follicular fluid as well as the effect of certain drugs and conditions on the reproductive outcome of treatment. Various options for anesthesia are described that can be used depending on the characteristics of the patient's psychoemotional state and the number of punctured follicles.

Key words: follicle puncture, anesthesia, reproductive results

For citations: Vartanova I.V., Korostelev Yu.M., Shirokov D.M. Anesthesia parameters in in vitro fertilization. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 93-102. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-93-102

Для корреспонденции:

Вартанова Ирина Владимировна
E-mail: ivartanova@mail.ru

Correspondence:

Irina V. Vartanova
Email: ivartanova@mail.ru

Бесплодие встречается у 10–15% женщин в развитых странах [9]. Основным методом лечения – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Успех ЭКО зависит от большого количества факторов: возраста, овариального резерва, состояния репродуктивной системы женщины, качества эмбрионов, профессионализма репродуктолога и эмбриолога. Сам процесс многоэтапный и включает диагностику бесплодия, подготовку к ЭКО, стимуляцию суперовуляции, пункцию фолликулов, оплодотворение яйцеклеток, культивирование эмбрионов, их перенос и, наконец, ведение беременности.

Анестезию проводят только при пункции фолликулов. Манипуляция занимает от 5 до 30 мин, однако чаще всего около 10–20 мин. Обычно она выполняется в амбулаторных условиях. Это достаточно короткая, малоинвазивная, но, тем не менее, болезненная процедура, требующая неподвижности пациентки во время пункции. Прежде всего это необходимо для устранения опасности прокола сосуда, что, к счастью, случается достаточно редко (0,04% случаев) [3]. Адекватная анестезия, с одной стороны, должна способствовать быстрому, спокойному и комфортному засыпанию; обладать

высокой степенью управляемости и минимальными побочными эффектами; обеспечивать хорошую защиту от боли, нивелируя стресс-ответ организма; обеспечивать быстрое восстановление сознания, психического статуса и обычной деятельности пациентки, с другой – препараты, используемые во время анестезии, не должны оказывать токсичного воздействия на ооциты.

По данным Р. Е. Levi-Setti et al. (2018), частота анестезиологических осложнений составляет 0,06% (14 случаев на 23 827 процедур извлечений яйцеклеток). В большинстве случаев отмечалось снижение артериального давления ($n = 10$), у 2 пациенток развились более тяжелые осложнения – фибрилляция предсердий (1), сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность (1). По данным М. S. Курка (418 111 пациенток из 30 стран), общая частота осложнений составила 0,76%, при этом связанных с анестезией всего 12 случаев [28].

Осмотр анестезиологом

Осмотр анестезиологом стандартный, включает сбор анамнеза (аллергологического, наследственного, фармакологического и социально-психологического); исследование объективного статуса; анализ

лабораторно-функциональных и специальных методов исследования.

При сборе анамнеза с целью оценки риска анестезии и операции особое внимание следует придавать вредным привычкам, наличию аллергических реакций на медикаментозные препараты, наследственную и сопутствующую патологию, принимаемую медикаментозную терапию.

Прием медикаментов перед пункцией яичников

У женщин с бесплодием выявляется значительная частота психических расстройств, ассоциированных со стрессогенным воздействием ЭКО. Для них типичны тревожные расстройства невротического уровня, коморбидность тревоги и депрессии при преобладании расстройств тревожного спектра, психогенного характера [2]. Для коррекции психического статуса нередко назначают анксиолитики и антидепрессанты. При отмене этих препаратов в острой стрессовой ситуации повышается уровень пролактина, который подавляет нормальный фолликулоостероидогенез в яичнике. Кроме того, беспокойство также может продлить или усилить постпункционную боль. В связи с этим рекомендуется продолжение приема препаратов, учитывая, что некоторые из них (входящие в группу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклические препараты) разрешены при беременности.

При повышенном риске аспирации целесообразно перед процедурой назначить антациды. Следует отметить, что гастроэзофагеальный рефлюкс достаточно часто встречается у полных женщин и может усугубляться высоким уровнем эстрогена [9].

Многим пациенткам с бесплодием назначают антиагрегантную терапию. Для профилактики кровотечений прием ацетилсалициловой кислоты рекомендуется приостановить как минимум за 3 дня до процедуры.

Прием таких препаратов, как стероидные гормоны, бета-блокаторы, антагонисты кальция, в большинстве случаев отменять нельзя. Хотя доказано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II замедляют прогрессирование гипертонической болезни, повышают качество жизни и снижают летальность, использование данных препаратов в предоперационном периоде может быть связано с такими неблагоприятными явлениями, как гипотензия и послеоперационная почечная дисфункция. В связи с этим от утреннего приема блокаторов АПФ накануне операции следует воздержаться [1]. Пациентки с сахарным диабетом 1-го типа должны скорректировать дозу инсулина в связи с периоперационным голоданием; прием гипогликемических препаратов из группы бигуанидов утром перед операцией пропускают.

В ходе предоперационной беседы с пациентками следует провести психопрофилактическую подготовку: выяснить их отношение к предстоящему оперативному вмешательству, психоэмоциональное

состояние, избавиться от страха путем уделения внимания, разъяснения сути предстоящей анестезии, информировать обо всех возможных предстоящих ощущениях от момента постановки системы для внутривенных инфузий до пробуждения, убедить пациентку в безболезненном проведении операции и безопасности анестезии.

Перечень лабораторно-функциональных исследований прежде всего определяется возрастом и характером сопутствующих заболеваний. В любом случае необходимы общий анализ крови, мочи, определение группы крови. У больных старше 40 лет оценивают данные ЭКГ, содержание сахара в крови.

Пациенток с поливалентной аллергией после тщательного сбора как общего, так и аллергологического анамнеза целесообразно проконсультировать у аллерголога с обязательной проверкой на индивидуальную переносимость местных и общих анестетиков.

Противопоказаниями к проведению общей анестезии в амбулаторных условиях являются острые воспалительные заболевания, полный желудок, выраженная сопутствующая патология. Безопасно проводить амбулаторно анестезию только у пациенток, относящихся к I и II классу ASA.

Режим питания

Питье воды следует разрешать вплоть до 2 ч до пункции (1A). Прием твердой пищи должен быть запрещен за 6 ч до пункции (1A). Данные рекомендации распространяются на пациенток с ожирением, гастроэзофагеальным рефлюксом, страдающих сахарным диабетом. После анестезии должно быть разрешено возобновление питья по желанию пациенток (1A) [39].

Премедикация. С целью уменьшения послеоперационной сонливости премедикацию можно не проводить [26, 38]. Рутинное назначение атропина не рекомендуется в связи с его способностью вызывать тахикардию и гипертермию. Если при индукции в анестезию развивается брадикардия ($ЧСС \leq 50$), то атропин может быть введен внутривенно. Нет необходимости применять его и для предупреждения гиперсекреции. Исключение составляет анестезия кетаминем.

Мониторинг

При проведении анестезии в амбулаторных условиях обязательно соблюдение стандарта минимального мониторинга с постоянным контролем оксигенации, пульса и артериального давления. Для контроля глубины седации и предотвращения эпизодов интранаркозного пробуждения целесообразно использовать BIS-мониторинг [47].

Инфузионная терапия

Все пациентки перед пункцией в той или иной степени дегидратированы. В первые часы без приема пищи и жидкости человек теряет воду в количестве примерно 3 мл/(кг · ч). Учитывая, что после трансвагинальной пункции фолликулов возможны рвота и анорексия, для компенсации потерь воды

и электролитов обычно достаточно инфузии раствора Рингера, 0,9%-ного раствора натрия хлорида либо других кристаллоидных растворов в количестве 2–4 мл/(кг · ч). Если пациентка не принимала жидкость 6 ч, то дефицит воды у нее достигает 18 мл/кг. В связи с этим целесообразно к объему, необходимому во время операции, добавить половину исходного дефицита (9 мл/кг), т. е. в течение первого часа необходимый объем инфузии должен составить до 12 мл/кг. Остальной дефицит может быть восполнен либо внутривенно в последующий час, либо перорально, если после пробуждения прием жидкости не сопровождается тошнотой и рвотой.

Боль во время пункции яичников

Степень дискомфорта пациентки и болезненности при пункции яичников определяется тремя факторами: психоэмоциональным состоянием, болевым порогом, а также техническими особенностями процедуры (количеством пунктированных фолликулов и их «доступностью»). Часто процедуры ЭКО проводят многократно, что существенно влияет на психоэмоциональное состояние и уровень тревожности женщин [2, 15]. Чувство дискомфорта (связанное с введением ультразвукового датчика во влагалище) они могут испытывать еще до начала пункции.

Боль возникает при пункции иглой через стенку влагалища и механической стимуляции яичников. Хотя пункция яичников считается достаточно болезненной процедурой, аспирация фолликулов уже не так болезненна [29, 38]. После окончания пункции и анестезии пациентка испытывает ощущения некоторой болезненности внизу живота, идентичные интенсивной менструальной боли.

Возникающий на фоне боли стресс-ответ организма повышает уровень кортизола, глюкозы, пролактина в сыворотке крови, что может оказать влияние на качество ооцитов и в целом на исход ЭКО [29]. Косвенно это подтверждает исследование Н. Van der Ven: при пункции яичников в условиях общей анестезии (тиопентал и альфентанил) частота беременности составила 36% ($n = 86$) по сравнению с 21% в группе контроля без анестезии [48].

Влияние анестетиков на экстракорпоральное оплодотворение

Оценка влияния конкретных анестетиков достаточно сложна, т. к. она должна включать метод введения, дозы анестетиков, комбинацию с другими препаратами, сроки назначения и продолжительность воздействия. Анестетики также по-разному влияют на неоплодотворенные ооциты и оплодотворенные эмбрионы. В связи с этим данные исследований влияния анестетиков на гаметы *in vitro* не сопоставимы с их использованием *in vivo* во время пункции яичников.

Доказано, что многие анестетики и анальгетики, например пропофол, тиопентал, мидазолам, фентанил и ремифентанил, проникают в фолликулярную жидкость. При этом их повышенный уровень в фолликулярной жидкости напрямую коррелирует с общей дозой введенного препарата [12]. Дозоза-

висимые и временные токсические эффекты пропофола на репродуктивные показатели были зарегистрированы в экспериментах на мышах [13, 44]. Однако у людей неблагоприятное воздействие анестетиков на качество ооцитов, оплодотворение яйцеклетки и эмбриональное развитие большинством исследований не выявлено [6, 7, 9, 17, 23, 26, 38, 45]. М. Н. Jarahzadeh et al. сравнивали результаты анестезий с применением тиопентала и пропофола, в обеих группах также использовали фентанил и мидазолам. Выяснилось, что при использовании пропофола пациентки раньше просыпались, а риск послеоперационной тошноты и рвоты был ниже ($p = 0,001$), чем при использовании тиопентала; при этом разницы в репродуктивных результатах не было [27]. Подобные результаты получены и в ряде других исследований. Так, N. Hadimoglu et al., изучая различные комбинации режимов седации (пропофол + фентанил, пропофол + альфентанил, мидазолам + фентанил и мидазолам + альфентанил), не обнаружили существенной статистической разницы во влиянии на качество ооцитов, показатели оплодотворения, безопасность и комфортность для пациентки [10, 15, 16, 21].

Хотя более длительное время действия кетамин может быть одной из причин его негативного влияния на исходы ЭКО, исследование К. Sterzik показало аналогичные репродуктивные результаты как после введения кетамина или тиопентала, так и после реализации протоколов без анестезии [42]. I. Ben-Shlomo et al. при сравнении общей анестезии с фентанилом, пропофолом и изофлураном получили такой же показатель беременности, как и при седации мидазоламом и кетаминном [6, 7].

К противоположному выводу пришли A. Piroli et al.: при сравнении 4 методов анестезии при пункции яичников (местная анестезия лидокаином в виде крема EMLA, пропофол, тиопентал натрия, севофлуран) коэффициенты оплодотворения при местной и ингаляционной анестезии были сопоставимы, но значительно выше, чем при применении пропофола и тиопентала натрия ($p < 0,001$) [33]. Тем не менее в экспериментальном исследовании на мышах V. L. Schnell et al. продемонстрировали неблагоприятное влияние лидокаина и тримекаина как на оплодотворение, так и на развитие эмбриона. Напротив, бупивакаин вызывал побочные эффекты только при высокой концентрации (100 мг/мл) [37].

Опиоидные анальгетики короткого действия, судя по всему, не оказывают негативного влияния на успех ЭКО. Уровень наркотических анальгетиков в фолликулярной жидкости достаточно низкий [38]. Это подтверждают данные W. Wilhelm et al.: выполнение пункции яичников на фоне контролируемой пациенткой анальгезии с ремифентанилом приводило к более высокой частоте беременности (30,6%), чем общая анестезия с использованием альфентанила и пропофола для индукции и изофлурана с пропофолом для поддержания анестезии (17,9%) [50].

В свою очередь, I. Soussis et al. на основании изучения концентрации препаратов в фолликулярной жидкости сделали вывод, что мидазолам более безопасен по сравнению с фентанилом и альфентанилом [40].

Отношение к закиси азота также противоречиво. Известно, что закись азота дезактивирует метионин-синтетазу, тем самым уменьшая количество тимидина, доступного для синтеза ДНК в делящихся клетках. Теоретически вредное влияние N_2O на результат ЭКО возможно. При применении закиси азота клиническая беременность наступала значительно реже (14,5%) по сравнению с эпидуральной анестезией (23,7%; $p = 0,018$) или седацией (25,8%; $p = 0,0074$) [18]. Однако закись азота плохо растворима в крови, время воздействия на ооциты короткое, а отрицательное влияние не доказано [29]. Y. Veilin et al. не обнаружили побочных эффектов закиси азота, а N. Hadimioglu даже показал ее положительное влияние, что позволило оставить использование закиси азота на усмотрение анестезиолога [21].

Есть данные, что спинальная анестезия на 27% увеличивает вероятность успеха оплодотворения по сравнению с общей анестезией [5]. Однако С. М. Viscomi et al. при сравнении спинальной анестезии с седацией мидазоламом и фентанилом не нашли существенной разницы в репродуктивных результатах [49]. К аналогичным выводам пришли G. Votta et al. при сравнении эпидуральной анестезии (44 пациентки) с внутривенной седацией пропофолом (104 пациентки): разницы в репродуктивных исходах не получено [8].

Есть данные, что длительная анестезия (более 30 мин) ведет к снижению частоты имплантации и клинической беременности [45]. Этот факт может быть связан не только с увеличением дозы анестетиков, но и с подавлением секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, стимуляцией образования пролактина, оказывающего влияние на лютеиновую фазу секреции яичников и развитие эндометрия [9, 38]. В связи с этим продолжительность фармакологического воздействия анестетиков должна быть минимальной, это уменьшит их проникновение в фолликулярную жидкость и улучшит репродуктивные результаты.

Таким образом, хотя многие из препаратов для анестезии были найдены в фолликулярной жидкости, в настоящее время не хватает четких доказательств их неблагоприятного воздействия на ооциты [31].

Методы анестезии при ЭКО

В зависимости от состояния пациентки и принятых в клинике стандартов при ЭКО проводят общую анестезию (внутривенную либо ингаляционную), регионарную анестезию, седацию с сохранением сознания, контролируемую пациенткой анальгезию, сочетание местной анестезии с седацией либо только местную анестезию (например, парацервикальную блокаду). Несмотря на многообразие методов,

идеального варианта анестезии при ЭКО пока не существует.

Седация в сознании легко осуществима и отлично подходит для амбулаторной анестезии. Кроме того, это лучший вариант для сохранения качества эмбрионов [25]. Препараты короткого действия хорошо переносятся, а их комбинированное применение приводит к более качественному обезболиванию [30]. Наиболее часто используют комбинацию бензодиазепина мидазолама и наркотического анальгетика фентанила, которая не только комфортно переносится пациентками, но и способствует развитию антероградной амнезии [38]. Данных о безопасности, репродуктивной токсичности и экономической эффективности применения дексметомидина пока недостаточно.

Общая анестезия. В настоящее время в большинстве клиник при ЭКО используется общая внутривенная или ингаляционная анестезия. В отличие от седации, эти варианты анестезии подходят для аспирации большого количества фолликулов. Как правило, сохраняется самостоятельное дыхание. При необходимости поддерживается проходимость дыхательных путей, осуществляется инсуффляция увлажненного кислорода, проводится вспомогательная вентиляция легких.

Пропофол. Из внутривенных препаратов наиболее комфортные ощущения (легкое засыпание, спокойный сон и безмятежное пробуждение) обеспечивает пропофол. Его используют как для индукции, так и для поддержания анестезии. Отсутствие у него анальгетических свойств компенсируется одновременным применением анальгетиков (фентанила, закиси азота, кетамина в микродозах, нестероидных противовоспалительных средств). Такие комбинации уменьшают нежелательные эффекты отдельных препаратов на систему кровообращения и являются более экономичными благодаря уменьшенному расходу входящих в нее компонентов.

Обнаружена прямо пропорциональная зависимость между уровнем эстрогена и потребностью в пропофол: на каждые дополнительные 100 нг/мл эстрадиола требуется 2,3 мг пропофола [29].

Кетамин обладает рядом неоспоримых достоинств: сильным обезболивающим и анестезирующим действием, способностью вызывать амнезию; минимально воздействует на дыхание, просто дозируется. Однако его использование часто сопровождается галлюцинациями, возбуждением во время и после анестезии, неприятными воспоминаниями. Поэтому в настоящее время кетамин редко используют изолированно, чаще комбинируя с пропофолом в соотношении от 1 : 1 до 1 : 5. Комбинацию готовят ex tempore и называют «кетофол». Кетамин изменяет показатели гемодинамики в сторону гипердинамии, что проявляется учащением пульса и повышением артериального давления. Пропофол, наоборот, урежает частоту пульса и снижает артериальное давление. Комбинация обоих препаратов нивелирует их гемодинамические эффекты. Кетофол

очень комфортен для пациентов, эффективно обезболивает и широко используется при анестезиях в амбулаторных условиях [16]. Данных относительно его применения при ЭКО все еще недостаточно. В ретроспективное исследование, проведенное в 2019 г., были включены 333 женщины, разделенные на 3 группы в зависимости от того, вводили ли им во время пункции фолликулов пропофол ($n = 217$), кетамин ($n = 60$) либо их сочетание ($n = 56$). Исследователи пришли к выводам о том, что моноанестезия кетамин приводит к более низкой частоте оплодотворения по сравнению с группой «пропофол» ($p = 0,013$) и «пропофол + кетамин» ($p = 0,008$). Значимое различие имело место и после проведенной коррекции на подвижность сперматозоидов, поскольку в группе «кетамин» изначально был статистически значимо более низкий процент подвижных сперматозоидов по сравнению с группой «пропофол» ($p = 0,002$) (Tola). Другим ограничением исследования являлось использование в качестве премедикации мидазолама и ремифентанила у пациенток всех групп, что могло повлиять на интерпретацию результатов.

Отмечено негативное дозозависимое влияние кетамина на подвижность сперматозоидов, в связи с этим нежелательно использовать препарат в составе анестезии при заборе генетического материала из семенников у мужчин [4, 22].

Тиопентал натрия можно использовать во время анестезии при пункции яичников, в том числе у пациенток с аллергической реакцией на пропофол и/или куриный белок.

При использовании тиопентала, по сравнению с пропофолом, в целом несколько чаще бывают тошнота и рвота, а восстановление проходит медленнее. Из других наиболее часто встречающихся нежелательных явлений следует отметить снижение артериального давления, аритмию, тахикардию, коллапс; со стороны дыхательной системы – кашель, чиханье, гиперсекрецию бронхиальной слизи, ларингоспазм, бронхоспазм; со стороны нервной системы – головную боль, мышечные подергивания, головокружение, заторможенность, атаксию; довольно частые аллергические реакции различной степени выраженности и местные реакции – болезненность в месте введения, спазм сосуда и тромбоз в месте инъекции, раздражение тканей в месте инъекции вплоть до некроза при внесосудистом попадании; поражение нервов, подходящих к месту инъекции. E. Goutziometrou et al. при сравнении репродуктивных результатов анестезии тиопенталом натрия с пропофолом (180 пациенток) несколько лучшие результаты получили при использовании пропофола, применение тиопентала ассоциировалось с более длительным пробуждением, а у некоторых пациенток отмечались головокружение и легкий бронхоспазм [19]. Кроме того, введение тиопентала повышало уровни пролактина и β -эндорфина, что способствовало гормональному дисбалансу и могло потенциально оказать неблагоприятный эффект [42].

Тиопентал противопоказан при порфирии, его нежелательно использовать у пациенток с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, артериальной гипотензией, печеночной и/или почечной недостаточностью, сахарным диабетом, анемией, нервно-мышечными заболеваниями.

Мидазолам, являющийся бензодиазепином короткого действия, обычно используют в сочетании с другими ингаляционными и внутривенными анестетиками. Характеризуется ретроградной амнезией. В эксперименте на мышах даже дозы, в 500 раз превышающие клинические, не нарушали оплодотворение и развитие эмбрионов *in vivo* или *in vitro* [43]. В клинической практике, хотя и небольшое количество мидазолама было обнаружено в фолликулярной жидкости, отрицательного эффекта он не оказывал [26].

Ингаляционная анестезия в настоящее время хорошо зарекомендовала себя при ЭКО.

Проведенные на мышах эксперименты с 1987 по 1996 г. выявили снижение количества имплантаций и увеличение частоты самопроизвольных аборт [9]. В настоящее время галотан не рекомендуют использовать в связи с зарегистрированным эмбриотоксическим действием [11].

Более поздние исследования показали отсутствие разницы в коэффициенте фертильности между применением изофлурана и седацией [50].

Из существующих на сегодняшний день препаратов наилучшим является севофлуран. Отсутствие резкого запаха и быстрое возрастание фракционной альвеолярной концентрации позволяют осуществить быстрое и комфортное засыпание пациентки. Проводят индукцию с предварительным заполнением дыхательного контура севофлураном в концентрации 8 об% при сохраненном спонтанном дыхании и поддержание анестезии до 2 об%. Высокая скорость элиминации препарата гарантирует быстрое и предсказуемое пробуждение после прекращения подачи анестетика. При ингаляционной анестезии севофлураном восстановление в послеоперационном периоде происходит несколько быстрее, чем после внутривенной анестезии с применением пропофола, что позволяет добиться ранней активизации пациенток. У севофлурана есть токсичный промежуточный метаболит – компаунд А, который в эксперименте вызывал хромосомные aberrации [15]. Хотя в ходе исследований установлено, что даже при использовании минимального потока анестезии (0,5 л/мин) содержание компаунда А не увеличивается и не отмечено значимого неблагоприятного воздействия на функцию печени и почек, не рекомендуется использовать поток свежего газа меньше 2 л/мин.

Контролируемая пациентом анальгезия – это метод, позволяющий в определенных пределах саморегулировать потребление анальгетиков пациентом при помощи контролируемого электроникой инфузионного насоса (инфузомата). Пациентки, ис-

пользующие контролируемую анальгезию, обычно предъявляют меньше жалоб на боль и считают анальгезию более комфортной по сравнению с постоянной непрограммируемой инфузией анальгетика или анальгетиком от персонала по требованию при наличии жалоб на боль.

Как и у любого другого метода, есть определенные недостатки. Применение наркотических анальгетиков значительно увеличивает вероятность послеоперационной рвоты (40% против 4% у больных, не получавших наркотических анальгетиков). Общая доза анальгетиков при пациент-контролируемой анальгезии оказалась больше [29]. Кроме того, программируемые инфузионные насосы имеют высокую цену и, как любая техника, могут ломаться или неправильно функционировать. Режим дозирования анальгетика нередко устанавливается неправильно и слишком ограничительно, вследствие чего пациентки не получают достаточной анальгезии. Нередко сами пациентки могут быть против самостоятельного контроля анальгезии.

Нейроаксиальная анестезия. Различные исследования свидетельствуют о возможности применения нейроаксиальных методов обезболивания (спинальной и эпидуральной анестезии) при пункции яичников.

В Российской Федерации с этой целью применяют четыре анестетика: бупивакаин, ропивакаин, левобупивакаин и лидокаин. В настоящее время в связи с потенциальной локальной нейротоксичностью интратекальное введение лидокаина не рекомендуется. Использование этого препарата не противопоказано, но может сопровождаться большей частотой преходящих транзиторных неврологических нарушений. Бупивакаин, несмотря на свою эффективность, обладает кардиотоксическим действием, подтвержденным как в многочисленных экспериментальных работах, так и в клинической практике. Ропивакаин – амидный местный анестетик, структурно похожий на бупивакаин, со сходными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Однако моторная блокада, создаваемая препаратом, оказалась менее интенсивной и продолжительной. Левобупивакаин обеспечивает более быстрое наступление действия и более выраженный сенсорный и моторный блок, чем ропивакаин. В эквивалентных дозах левобупивакаин, по данным ряда исследований, сопоставим с бупивакаином, но гораздо менее токсичен.

Учитывая целый ряд возможных осложнений регионарной анестезии, включая системную токсичность местных анестетиков, нарушения дыхания и кровообращения на фоне «высокого» спинального блока, различные неврологические осложнения, постпункционную головную боль, а также сложное техническое исполнение и достаточно продолжительный период нарушения моторной функции нижних конечностей, рутинное использование регионарной анестезии нецелесообразно.

Парацервикальная и преовариальная блокада

При парацервикальной блокаде местный анестетик вводят в 2–6 участков на глубине 3–7 мм вдоль вагинальной части шейки матки в вагинальные своды. Это позволяет сделать последующий прокол свода влагалища безболезненным; по сути, именно этот прокол и является самым болезненным моментом при пункции яичников. Проведение ЭКО в условиях местной анестезии не устраняет неприятные ощущения, связанные с введением ультразвукового датчика во влагалище, а также с движениями иглы при заборе яйцеклеток из яичников. Поэтому парацервикальную блокаду дополняют преовариальным блоком. При преовариальном блоке местный анестетик инфильтрируется в стенку влагалища, а затем под ультразвуковым контролем – между стенкой влагалища и поверхностью брюшины возле яичника. Различные исследования показывают возможность применения данных методов для обезболивания при ЭКО [10]. При сравнении репродуктивных результатов пункции яичников в условиях общей анестезии на основе пропофола или парацервикальной блокады не найдено различий между частотой оплодотворения (13,4% против 18,6%; $p = 0,10$) [12].

Изолированное применение местной анестезии возможно в случае отказа пациентки от других методов анестезии, а также в тех случаях, когда у пациентки существуют какие-либо противопоказания к другим методам. Без седации изолированная парацервикальная блокада недостаточно эффективна, хотя и лучше местного вагинального применения лидокаина в виде геля [46]. Не исключены рефлекторные движения пациентки во время наиболее болезненных этапов манипуляции, что существенно увеличивает частоту ранения сосуда и внутрибрюшного кровотечения [35]. Кроме того, многие пациентки жалуются на сохраняющуюся болезненность и дискомфорт во время пункции. В связи с этим целесообразно выполнение пункции яичников в условиях комбинированной анестезии – проводят местную анестезию в сочетании с поверхностной седацией. Показанием для такого вида анестезии может быть низкий овариальный резерв (например, когда идет речь о пункции единичного фолликула у пациенток старшей возрастной группы).

Электроакупунктура

Методика основана на активации эндогенной опиоидной системы путем повышения уровня бета-эндорфина. Также она оказывает антидепрессантное, анксиолитическое и симпатингибирующее действия. Используется в сочетании с различными вариантами седации и парацервикальной блокадой. P. Humaidan и E. Stener-Victorin в проспективном рандомизированном исследовании с участием 200 женщин исследовали роль электроакупунктуры как альтернативы общепринятому анальгетическому методу (премедикация бензодиазепином и болюсы по 0,25 мг альфентанила) [24]. Они обнаружили, что процедура хорошо переносилась в

обеих группах, однако в группе с электроакупунктурой показатели восприятия боли были выше. Установлено, что электроакупунктура не может быть рекомендована в качестве обезболивающего метода при пункции яичников, но может быть альтернативой для женщин, настаивающих на нефармакологических методах болеутоления. В аналогичном исследовании E. Stener-Victorin et al. пришли к выводу, что анальгетические эффекты, вызываемые электроакупунктурой, столь же хороши, как и эффекты, вызываемые обычными анальгетиками, и доза использованных опиоидных анальгетиков в сочетании с электроакупунктурой ниже, чем при использовании только обычных анальгетиков [41].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Парацетамол, нефопам, кеторолак, кетопрофен уменьшают послеоперационную боль и не влияют на результаты ЭКО [32].

Анестезия при ожирении

Ожирение часто ассоциируется с бесплодием. Есть данные о том, что существует четкая зависимость между высоким индексом массы тела и увеличением потребности в пропофолу ($r = 0,9939$), а также увеличением времени анестезии ($r = 0,88405$), что может быть связано с техническими сложностями при пункции фолликулов [36]. Кроме того, у пациенток данного контингента значительно чаще развивается десатурация, а также более высокий уровень послеоперационной боли [14].

Послеоперационная тошнота и рвота – распространенная проблема после пункции яичников в условиях общей анестезии. Высокая частота этого неприятного осложнения связана с пиковым уровнем эстрадиола в плазме [33]. При сравнении общей внутривенной анестезии (пропофол и альфентанил) с ингаляционной анестезией (сочетание закиси азота с энфлураном) частота послеоперационной тошноты и рвоты существенно различалась: 64% в ингаляционной группе и 39% в группе с общей внутривенной анестезией [34].

У пациенток с высоким риском тошноты и рвоты целесообразно в самом начале операции ввести внутривенно антагонист серотониновых 5-HT₃-рецепторов ондансетрон. От введения метоклопрамида и дроперидола лучше воздержаться, так как они вызывают гиперпролактинемия с последующим ухудшением функции желтого тела [9, 45].

Пробуждение

При использовании пропофола первая сознательная реакция обычно появляется через 1,5–3 мин;

восстановление ясного сознания через 4–10 мин; восстановление двигательной активности через 15–50 мин; восстановление исходного уровня сознания и мышления через 40–60 мин после окончания анестезии. При продолжительности анестезии ингаляционными анестетиками менее 30 мин период пробуждения составляет 8–10 мин. Кетамин и наркотические анальгетики еще больше увеличивают период пробуждения.

Критериями безопасной выписки являются: 1) стабильность витальных функций при наблюдении в течение 1 ч; 2) полное восстановление исходного уровня сознания и психического статуса; 3) восстановление двигательной активности (способность нормально ходить и стоять с закрытыми глазами, не шатаясь); 4) отсутствие тошноты, рвоты, сильной боли и кровотечения; 5) переносимость выпитой жидкости и способность мочеиспускания; 6) присутствие взрослого сопровождающего и хорошие социально-бытовые условия.

Опыт показывает, что для этого необходимо 1–2 ч пребывания в медучреждении под наблюдением врача или сестры после операции.

Кроме того, пациенток следует предупредить, что полная координация движений еще много часов будет нарушена. Рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем, велосипедом и другими механизмами, а также от принятия решений, требующих здравого смысла, в течение 30–36 ч.

Заключение

Роль анестезиолога при ЭКО заключается в обеспечении комфортной и безопасной анестезии при пункции яичников. Выбор метода анестезии определяется прежде всего сопутствующей патологией и особенностями психоэмоционального состояния пациентки. Естественно желание избежать потенциального эмбриотоксического действия препаратов, используемых при анестезии. Однако результаты многочисленных исследований противоречивы, что обусловлено различиями в дизайне и рандомизации [20]. Отрицательное влияние обнаруженных в фолликулярной жидкости препаратов на состояние ооцитов и развитие эмбрионов не доказано [33]. Для сокращения потенциально негативных эффектов анестезии по возможности следует минимизировать длительность самой процедуры и отдавать предпочтение короткодействующим и хорошо управляемым препаратам.

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. Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н. и др. Стоит ли отменять препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в периоперационном периоде? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 3. - С. 56-61. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-56-61.
2. Петрова Н. Н., Подольхов Е. Н., Гзгзян А. М. и др. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. - 2013. - № 2. - С. 1-8. URL: psychiatr.ru/files/magazines/2013_06_obozr_578.pdf.
3. Экстракорпоральное оплодотворение: Практическое руководство для врачей / под ред. чл.-корр. РАН И. Ю. Когана. - 2021. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 368 с. С. 164. ISBN: 978-5-9704-5941-6.
4. Absalan F, Ghannadi A., Zabihi A. The effects of different doses of ketamine on quality of normal ejaculated sperm // *Int. J. Fertil. Steril.* - 2014. - Vol. 8, № 2. - P. 207-214. URL: https://www.researchgate.net/publication/264431680_The_Effects_of_Different_Doses_of_Ketamine_on_Quality_of_Normal_Ejaculated_Sperm/fulltext/53e332820cf2b9d0d832fd8a/The-Effects-of-Different-Doses-of-Ketamine-on-Quality-of-Normal-Ejaculated-Sperm.pdf.
5. Aghaamoo S., Azmoodeh A., Yousefshahi F. et al. Does spinal analgesia have advantage over general anesthesia for achieving success in in-vitro fertilization? // *Oman. Med. J.* - 2014. - Vol. 29. - P. 97-101. doi: 10.5001/omj.2014.24.
6. Ben-Shlomo I., Moskvich R., Golan J. et al. The effect of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality // *Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 15. - P. 2197-2199. doi: 10.1093/humrep/15.10.2197.
7. Ben-Shlomo I., Moskvich R., Katz Y. et al. Midazolam/ketamine sedative combination compared with fentanyl/propofol/isoflurane anaesthesia for oocyte retrieval // *Hum. Reprod.* - 1999. - Vol. 14. - P. 1757-1759. doi: 10.1093/humrep/14.7.1757.
8. Botta G., D'Angelo A., D'Ari G. et al. Epidural anesthesia in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 1995. - Vol. 12. - P. 187-190. doi: 10.1007/BF02211796.
9. Cabrera M. F., Juárez N. A. L., Guadarrama M. Y. O. Consideraciones anestésicas en las técnicas de reproducción asistida // *Acta Médica Grupo Ángeles.* - 2019. - Vol. 17, № 1. - P. 38-46. URL: <https://ammr.org.mx/wp-content/uploads/2018/12/Vol.-6-Núm.-1-Jul-Sep-2013.pdf>.
10. Cerne A., Bergh C., Borg K. et al. Preovarian block versus paracervical block for oocyte retrieval // *Hum. Reprod.* - 2006. - Vol. 21. - P. 2916-1221. doi: 10.1093/humrep/del271.
11. Chetkowski R. J., Nass T. E. Isoflurane inhibits early mouse embryo development *in vitro* // *Fertil. Steril.* - 1988. - Vol. 49. - P. 171-173. URL: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)55869-5/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)55869-5/pdf).
12. Christiaens F., Janssenswillen C., Van Steirteghem A. C. et al. Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) versus paracervical local anaesthetic block: A case-controlled study // *Hum. Reprod.* - 1998. - Vol. 13, № 1. - P. 2456-2460. URL: <https://watermark.silverchair.com/132456.pdf>.
13. Depypere H. T., Dhont M., De Sutter P. et al. The influence of propofol on *in vitro* fertilization in mice // *Hum. Reprod.* - 1991. - Vol. 127. - P. 151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.08.013>.
14. Egan B., Racowsky C., Hornstein M. et al. Anesthetic impact of body mass index in patients undergoing assisted reproductive technologies // *J. Clin. Anesth.* - 2008. - Vol. 20, № 5. - P. 356-363. doi: 10.1016/j.jclinane. 2008. 03.003.
15. Eger E. I., Laster M. J., Winegar R. et al. Compound A induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells // *Anesthesiology.* - 1997. - Vol. 86. - P. 918-922. <https://doi.org/10.1097/0000542-199704000-00022>.
16. Ejaimi G. A., Salama A. A. A prospective evaluation of "ketofol" (Ketamine/Propofol Combination) for deep sedation and analgesia in minor painful operations // *Ann. Int. Med. Dent. Res.* - 2016. - Vol. 2. - P. 46-53. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.08.002.
17. Gardner D. K., Simon S. Handbook of *in vitro* fertilization. Fourth edition // Taylor Frankis Group. - 2017. - P. 110-113. doi: <https://doi.org/10.1201/9781315157269>.
18. Gonen O., Shulman A., Ghetler Y. et al. The impact of different types of anesthesia on *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment outcome // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 1995. - Vol. 12. - P. 678-682. <https://doi.org/10.1007/BF02212892>.
19. Goutziometrou E., Venetis S. A., Kolibianakis E. M. et al. Propofol versus thiopental sodium as anaesthetic agents for oocyte retrieval: A randomized controlled trial // *Peprod. Biomed. Online.* - 2015. - Vol. 31, № 6. - P. 752-759. PMID: 19092676. DOI: 10.1097/YCT. 0b013e31818a0203.
1. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N. et al. Is it worth to discontinue drugs blocking the activity of renin-angiotensin-aldosterone system in the peri-operative period? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 56-61. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-56-61.
2. Petrova N.N., Podolkhov E.N., Gzgzian A.M. et al. Mental disorders, personal and psychological characteristics of infertile women undergoing IVF treatment. *Obzrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoy Psikhologii*, 2013, no. 2, pp. 1-8. (In Russ.) Available: psychiatr.ru/files/magazines/2013_06_obozr_578.pdf.
3. *Ekstrakorporalnoye oplodotvoreniye. Prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachev. [In vitro fertilization: a practical guide for physicians]*. I.Yu. Kogan, Corr. Mem. of Ras., eds., 2021, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 368 p. pp. 164. ISBN: 978-5-9704-5941-6.
4. Absalan F, Ghannadi A., Zabihi A. The effects of different doses of ketamine on quality of normal ejaculated sperm. *Int. J. Fertil. Steril.*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 207-214. Available: https://www.researchgate.net/publication/264431680_The_Effects_of_Different_Doses_of_Ketamine_on_Quality_of_Normal_Ejaculated_Sperm/fulltext/53e332820cf2b9d0d832fd8a/The-Effects-of-Different-Doses-of-Ketamine-on-Quality-of-Normal-Ejaculated-Sperm.pdf.
5. Aghaamoo S., Azmoodeh A., Yousefshahi F. et al. Does spinal analgesia have advantage over general anesthesia for achieving success in in-vitro fertilization? *Oman. Med. J.*, 2014, vol. 29, pp. 97-101. doi: 10.5001/omj.2014.24.
6. Ben-Shlomo I., Moskvich R., Golan J. et al. The effect of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. *Hum. Reprod.*, 2000, vol. 15, pp. 2197-2199. doi: 10.1093/humrep/15.10.2197.
7. Ben-Shlomo I., Moskvich R., Katz Y. et al. Midazolam/ketamine sedative combination compared with fentanyl/propofol/isoflurane anaesthesia for oocyte retrieval. *Hum. Reprod.*, 1999, vol. 14, pp. 1757-1759. doi: 10.1093/humrep/14.7.1757.
8. Botta G., D'Angelo A., D'Ari G. et al. Epidural anesthesia in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 1995, vol. 12, pp. 187-190. doi: 10.1007/BF02211796.
9. Cabrera M.F., Juárez N. A.L., Guadarrama M.Y.O. Consideraciones anestésicas en las técnicas de reproducción asistida. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 38-46. Available: <https://ammr.org.mx/wp-content/uploads/2018/12/Vol.-6-Núm.-1-Jul-Sep-2013.pdf>.
10. Cerne A., Bergh C., Borg K. et al. Preovarian block versus paracervical block for oocyte retrieval. *Hum. Reprod.*, 2006, vol. 21, pp. 2916-1221. doi: 10.1093/humrep/del271.
11. Chetkowski R.J., Nass T.E. Isoflurane inhibits early mouse embryo development *in vitro*. *Fertil. Steril.*, 1988, vol. 49, pp. 171-173. URL: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)55869-5/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)55869-5/pdf).
12. Christiaens F., Janssenswillen C., Van Steirteghem A.C. et al. Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) versus paracervical local anaesthetic block: A case-controlled study. *Hum. Reprod.*, 1998, vol. 17, no. 9, pp. 2456-2460. URL: <https://watermark.silverchair.com/132456.pdf>.
13. Depypere H.T., Dhont M., De Sutter P. et al. The influence of propofol on *in vitro* fertilization in mice. *Hum. Reprod.*, 1991, vol. 127, pp. 151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.08.013>.
14. Egan B., Racowsky C., Hornstein M. et al. Anesthetic impact of body mass index in patients undergoing assisted reproductive technologies. *J. Clin. Anesth.*, 2008, vol. 20, no. 5, pp. 356-363. doi: 10.1016/j.jclinane. 2008. 03.003.
15. Eger E.I., Laster M.J., Winegar R. et al. Compound A induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*, 1997, vol. 86, pp. 918-922. <https://doi.org/10.1097/0000542-199704000-00022>.
16. Ejaimi G.A., Salama A.A. A prospective evaluation of "ketofol" (Ketamine/Propofol Combination) for deep sedation and analgesia in minor painful operations. *Ann. Int. Med. Dent. Res.*, 2016, vol. 2, pp. 46-53. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.08.002.
17. Gardner D.K., Simon S. Handbook of *in vitro* fertilization. Fourth edition. *Taylor Frankis Group*. 2017, pp. 110-113. doi: <https://doi.org/10.1201/9781315157269>.
18. Gonen O., Shulman A., Ghetler Y. et al. The impact of different types of anesthesia on *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 1995, vol. 12, pp. 678-682. <https://doi.org/10.1007/BF02212892>.
19. Goutziometrou E., Venetis S.A., Kolibianakis E.M. et al. Propofol versus thiopental sodium as anaesthetic agents for oocyte retrieval: A randomized controlled trial. *Peprod. Biomed. Online*, 2015, vol. 31, no. 6, pp. 752-759. PMID: 19092676. doi: 10.1097/YCT. 0b013e31818a0203.

20. Guasch E., Gómez R., Brogly N. et al. Anesthesia and analgesia for transvaginal oocyte retrieval. Should we recommend or avoid any anesthetic drug or technique? // *Curr. Opin. Anaesth.* - 2019. - Vol. 32, № 3. - P. 285. doi: 10.1097/aco.0000000000000715 PMID: 31045635.
21. Hadimioglu N., Aydogdu Tizit T., Dosemeci L. et al. Comparison of various sedation regimens for transvaginal oocyte retrieval // *Fertil. Steril.* - 2002. - Vol. 78. - P. 648-649. doi: 10.1016/s0015-0282(02) 03274-0.
22. He Y., Zou Q., Li B. et al. Ketamine inhibits human sperm function by Ca2p-related mechanism // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2016. - Vol. 478, № 1. - P. 501-506. doi: 10.1016 / j. bbr. 2016. 04.144.
23. Huang H. W., Huang F. J., Kung F. T. et al. Effects of induction anesthetic agents on outcome of assisted reproductive technology: a comparison of propofol and thiopental sodium // *Chang Gung Med. J.* - 2000. - Vol. 23, № 9. - P. 513-519. PMID: 11092139.
24. Humaidan P., Stener-Victorin E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique - An alternative to conventional analgesic methods // *Hum. Reprod.* - 2004. - Vol. 19. - P. 1367-1372. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh229>.
25. Ioscovich A., Eldar-Geva T., Weitman M. Anesthetic management for oocyte retrieval: An exploratory analysis comparing outcome in *in vitro* fertilization cycles with and without pre-implantation genetic diagnosis // *J. Hum. Reprod. Sci.* - 2013. - Vol. 6, № 4. - P. 263-266. doi: 10.4103/0974-1208.126303.
26. Jain D., Kohi A., Gupta L. et al. Anaesthesia for *in vitro* fertilisation // *Indian J. Anaesth.* - 2009. - Vol. 53. - P. 408-413. PMID: 20640202.
27. Jarahzadeh M. H., Jouya R., Mousavi F. S. et al. Propofol or thiopental sodium in patients undergoing reproductive assisted technologies: differences in hemodynamic recovery and outcome of oocyte retrieval: a randomized clinical trial // *Iran. J. Reprod. Med.* - 2014. - Vol. 12, № 1. - P. 77-82. PMID: 24799865.
28. Kupka M. S., Ferraretti A. P., de Mouzon J. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* - 2014. - Vol. 29. - P. 2099-2113. doi: 10.1093 / humrep / deu175.
29. Kwan I., Wang R., Pearce E. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2018 https://www.cochrane.org/CD004829/MENSTR_pain-relief-women-undergoing-oocyte-retrieval-assisted-reproduction.
30. Lok I. H., Chan M. T., Chan D. L. et al. Prospective randomized trial comparing patient-controlled sedation using propofol and alfentanil and physician-administered sedation using diazepam and pethidine during transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval // *Hum. Reprod.* - 2002. - Vol. 17. - P. 2101-2106. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.2101>.
31. Matsota P., Kaminioti E., Kostopanagiotou G. Anesthesia related toxic effects on *in vitro* fertilization outcome: burden of proof // *BioMed Research International*. - 2015. - <http://dx.doi.org/10.1155/2015/475362> Article ID 475362.
32. Mialon O., Delotte J., Lehert P. et al. Comparison between two analgesic protocols on IVF success rates // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* - 2011. - Vol. 40. - P. 137-143. doi: 10.3978/j. issn.2305-5839. 2015.04. 09.
33. Piroli A., Marci R., Marinangeli F. et al. Comparison of different anaesthetic methodologies for sedation during *in vitro* fertilization procedures: effects on patient physiology and oocyte competence // *Gynecol. Endocrinol.* - 2012. - Vol. 28. - P. 796-799. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.664193>.
34. Raftery S., Sherry E. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting // *Can. J. Anaesth.* - 1992. - Vol. 39. - P. 37-40. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X9602400309>.
35. Rolland L., Perrin J., Villes V. et al. IVF oocyte retrieval: prospective evaluation of the type of anesthesia on live birth rate, pain, and patient satisfaction // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 2017. - Vol. 34, № 11. - P. 1523-1528. doi: 10.1007/s10815-017-1002-7.
36. Saxena D., Arya B., Dixit A. et al. Variations in anesthetic requirements with body mass index in patients undergoing trans vaginal oocyte retrieval // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* - 2016. - Vol. 5, № 1. - P. 135-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20151613>.
37. Schnell V. L., Sacco A. G., Savoy-Moore R. T. et al. Effectsof oocyte exposure to local anesthetics on *in vitro* fertilization and embryo development in the mouse // *Reprod. Toxicol.* - 1992. - Vol. 6. - P. 323-327. <https://doi.org/10.1053/sa.2000.9046>.
38. Sharma A., Borle A., Trikha A. Anesthesia for *in vitro* fertilization // *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care.* - 2015. - Vol. 5. - P.62 Vol.72. doi: 10.4103/2249-4472.165132.
39. Smith I., Kranke P., Murat I. Periоперационное голодание у взрослых и детей: рекомендации Европейского общества анестезиологов // www.minzdrav.ru/minzdrav/docs/pvp_deoa.pdf.
20. Guasch E., Gómez R., Brogly N. et al. Anesthesia and analgesia for transvaginal oocyte retrieval. Should we recommend or avoid any anesthetic drug or technique? *Curr. Opin. Anaesth.*, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 285. doi: 10.1097/aco.0000000000000715 PMID: 31045635.
21. Hadimioglu N., Aydogdu Tizit T., Dosemeci L. et al. Comparison of various sedation regimens for transvaginal oocyte retrieval. *Fertil. Steril.*, 2002, vol. 78, pp. 648-649. doi: 10.1016/s0015-0282(02) 03274-0.
22. He Y., Zou Q., Li B. et al. Ketamine inhibits human sperm function by Ca2p-related mechanism. *Biochem. Biophys. Res., Commun.*, 2016, vol. 478, no. 1, pp. 501-506. doi: 10.1016 / j. bbr. 2016. 04.144.
23. Huang H.W., Huang F.J., Kung F.T. et al. Effects of induction anesthetic agents on outcome of assisted reproductive technology: a comparison of propofol and thiopental sodium. *Chang Gung Med. J.*, 2000, vol. 23, no. 9, pp. 513-519. PMID: 11092139.
24. Humaidan P., Stener-Victorin E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique - An alternative to conventional analgesic methods. *Hum. Reprod.*, 2004, vol. 19, pp. 1367-1372. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh229>.
25. Ioscovich A., Eldar-Geva T., Weitman M. Anesthetic management for oocyte retrieval: An exploratory analysis comparing outcome in *in vitro* fertilization cycles with and without pre-implantation genetic diagnosis. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 263-266. doi: 10.4103/0974-1208.126303.
26. Jain D., Kohi A., Gupta L. et al. Anaesthesia for *in vitro* fertilisation. *Indian J. Anaesth.*, 2009, vol. 53, pp. 408-413. PMID: 20640202.
27. Jarahzadeh M.H., Jouya R., Mousavi F.S. et al. Propofol or thiopental sodium in patients undergoing reproductive assisted technologies: differences in hemodynamic recovery and outcome of oocyte retrieval: a randomized clinical trial. *Iran. J. Reprod. Med.*, 2014, vol. 12, no. 1, pp. 77-82. PMID: 24799865.
28. Kupka M.S., Ferraretti A.P., de Mouzon J. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.*, 2014, vol. 29, pp. 2099-2113. doi: 10.1093 / humrep / deu175.
29. Kwan I., Wang R., Pearce E. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. https://www.cochrane.org/CD004829/MENSTR_pain-relief-women-undergoing-oocyte-retrieval-assisted-reproduction.
30. Lok I.H., Chan M.T., Chan D.L. et al. Prospective randomized trial comparing patient-controlled sedation using propofol and alfentanil and physician-administered sedation using diazepam and pethidine during transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. *Hum. Reprod.*, 2002, vol. 17, pp. 2101-2106. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.2101>.
31. Matsota P., Kaminioti E., Kostopanagiotou G. Anesthesia related toxic effects on *in vitro* fertilization outcome: burden of proof. *BioMed Research International*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/475362> Article ID 475362.
32. Mialon O., Delotte J., Lehert P. et al. Comparison between two analgesic protocols on IVF success rates. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2011, vol. 40, pp. 137-143. doi: 10.3978/j. issn.2305-5839. 2015.04. 09.
33. Piroli A., Marci R., Marinangeli F. et al. Comparison of different anaesthetic methodologies for sedation during *in vitro* fertilization procedures: effects on patient physiology and oocyte competence. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012, vol. 28, pp. 796-799. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.664193>.
34. Raftery S., Sherry E. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. *Can. J. Anaesth.*, 1992, vol. 39, pp. 37-40. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X9602400309>.
35. Rolland L., Perrin J., Villes V. et al. IVF oocyte retrieval: prospective evaluation of the type of anesthesia on live birth rate, pain, and patient satisfaction. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2017, vol. 34, no. 11, pp. 1523-1528. doi: 10.1007/s10815-017-1002-7.
36. Saxena D., Arya B., Dixit A. et al. Variations in anesthetic requirements with body mass index in patients undergoing trans vaginal oocyte retrieval. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 135-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20151613>.
37. Schnell V.L., Sacco A.G., Savoy-Moore R.T. et al. Effectsof oocyte exposure to local anesthetics on *in vitro* fertilization and embryo development in the mouse. *Reprod. Toxicol.*, 1992, vol. 6, pp. 323-327. <https://doi.org/10.1053/sa.2000.9046>.
38. Sharma A., Borle A., Trikha A. Anesthesia for *in vitro* fertilization. *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care*, 2015, vol. 5, pp. 62 Vol.72. doi: 10.4103/2249-4472.165132.
39. Smith I., Kranke P., Murat I. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anesthesiology. www.minzdrav.ru/minzdrav/docs/pvp_deoa.pdf.

40. Soussis I., Boyd O., Paraschos T. et al. Follicular fluid levels of midazolam, fentanyl, and alfentanil during transvaginal oocyte retrieval // *Fertil. Steril.* - 1995. - Vol. 64. - P. 1003-1007. PMID: 7589618.
41. Stener-Victorin E., Waldenström U., Wikland M. et al. Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid // *Hum. Reprod.* - 2003. - Vol. 18. - P. 1454-1460. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg277>.
42. Sterzik K., Nitsch C. D., Korda P. et al. The effect of different anesthetic procedures on hormone levels in women. Studies during an *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) program // *Anaesthesist.* - 1994. - Vol. 43. - P. 738e42. doi: 10.1007/s001010050116.
43. Swanson R. J., Leavitt M. G. Fertilization and mouse embryo development in the presence of midazolam // *Anesth. Analg.* - 1992. - Vol. 75. - P. 549-554. doi: 10.1213/00000539-199210000-00014 PMID: 1530168.
44. Tatone C., Francione A., Marinangeli F. et al. An evaluation of propofol toxicity on mouse oocytes and preimplantation embryos // *Hum. Reprod.* - 1998. - Vol. 13. - P. 430e5. doi: 10.1093/humrep/13.2.430.
45. Tola E. N. The effect of anesthetic agents for oocyte pick-up on *in vitro* fertilization outcome: A retrospective study in a tertiary center // *Taiwanese J. Obstetrics & Gynecology.* - 2019. - Vol. 58. - P. 673-679. doi: 10.1016/j.tjog.2019.07.0161028-4559.
46. Tummon I., Newton C., Lee C. et al. Lidocaine vaginal gel versus lidocaine paracervical block for analgesia during oocyte retrieval // *Hum. Reprod.* - 2004. - Vol. 19. - P. 1116-1120. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh221>.
47. Urfalioglu A., Arslan M., Bakacak M. et al. Efficacy of bispectral index monitoring for prevention of anesthetic awareness and complications during oocyte pick-up procedure // *Turkish J. Med. Sci.* - 2017. - Vol. 47. - P. 1583. doi: 10.3906/sag-1711-201.
48. Van der Ven H., Diedrich K., Al-Hasani S. et al. The effect of general anaesthesia on the success of embryo transfer following human in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* - 1988. - Vol. 3, Suppl. 2. - P. 81-83. PMID: 3068244 DOI: 10.1093/humrep/3.suppl_2.81.
49. Viscomi C. M., Hill K., Johnson J. et al. Spinal anesthesia versus intravenous sedation for transvaginal oocyte retrieval: Reproductive outcome, side-effects and recovery profiles // *Int. J. Obstet. Anesth.* - 1997. - Vol. 6. - P. 49-51. doi: 10.1016/s0959-289x(97) 80052-0.
50. Wilhelm W., Hammadeh M. E., White P. F. et al. General anesthesia versus monitored anesthesia care with remifentanyl for assisted reproductive technologies: Effect on pregnancy rate // *J. Clin. Anesth.* - 2002. - Vol. 14. - P. 1-5. doi: 10.1016/s0952-8180 (01) 00331-2.
40. Soussis I., Boyd O., Paraschos T. et al. Follicular fluid levels of midazolam, fentanyl, and alfentanil during transvaginal oocyte retrieval. *Fertil. Steril.*, 1995, vol. 64, pp. 1003-1007. PMID: 7589618.
41. Stener-Victorin E., Waldenström U., Wikland M. et al. Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid. *Hum. Reprod.*, 2003, vol. 18, pp. 1454-1460. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg277>.
42. Sterzik K., Nitsch C.D., Korda P. et al. The effect of different anesthetic procedures on hormone levels in women. Studies during an *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) program. *Anaesthesist.*, 1994, vol. 43, pp. 738e42. doi: 10.1007/s001010050116.
43. Swanson R.J., Leavitt M.G. Fertilization and mouse embryo development in the presence of midazolam. *Anesth. Analg.*, 1992, vol. 75, pp. 549-554. doi: 10.1213/00000539-199210000-00014 PMID: 1530168.
44. Tatone C., Francione A., Marinangeli F. et al. An evaluation of propofol toxicity on mouse oocytes and preimplantation embryos. *Hum. Reprod.*, 1998, vol. 13, pp. 430e5. doi: 10.1093/humrep/13.2.430.
45. Tola E.N. The effect of anesthetic agents for oocyte pick-up on *in vitro* fertilization outcome: A retrospective study in a tertiary center. *Taiwanese J. Obstetrics & Gynecology*, 2019, vol. 58, pp. 673-679. doi: 10.1016/j.tjog.2019.07.0161028-4559.
46. Tummon I., Newton C., Lee C. et al. Lidocaine vaginal gel versus lidocaine paracervical block for analgesia during oocyte retrieval. *Hum. Reprod.*, 2004, vol. 19, pp. 1116-1120. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh221>.
47. Urfalioglu A., Arslan M., Bakacak M. et al. Efficacy of bispectral index monitoring for prevention of anesthetic awareness and complications during oocyte pick-up procedure. *Turkish J. Med. Sci.*, 2017, vol. 47, pp. 1583. doi: 10.3906/sag-1711-201.
48. Van der Ven H., Diedrich K., Al-Hasani S. et al. The effect of general anaesthesia on the success of embryo transfer following human in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 1988, vol. 3, suppl. 2, pp. 81-83. PMID: 3068244 DOI: 10.1093/humrep/3.suppl_2.81.
49. Viscomi C.M., Hill K., Johnson J. et al. Spinal anesthesia versus intravenous sedation for transvaginal oocyte retrieval: Reproductive outcome, side-effects and recovery profiles. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 1997, vol. 6, pp. 49-51. doi: 10.1016/s0959-289x(97) 80052-0.
50. Wilhelm W., Hammadeh M.E., White P.F. et al. General anesthesia versus monitored anesthesia care with remifentanyl for assisted reproductive technologies: Effect on pregnancy rate. *J. Clin. Anesth.*, 2002, vol. 14, pp. 1-5. doi: 10.1016/s0952-8180 (01) 00331-2.

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. Тел.: 8 (812) 338–60–77.

Вартанова Ирина Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: ivartanova@mail.ru

Коростелев Юрий Михайлович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: juko_71@mail.ru

Широков Дмитрий Михайлович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: shirokov1957@inbox.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022. Phone: + 7 (812) 338–60–77.

Irina V. Vartanova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: ivartanova@mail.ru

Yury M. Korostelev

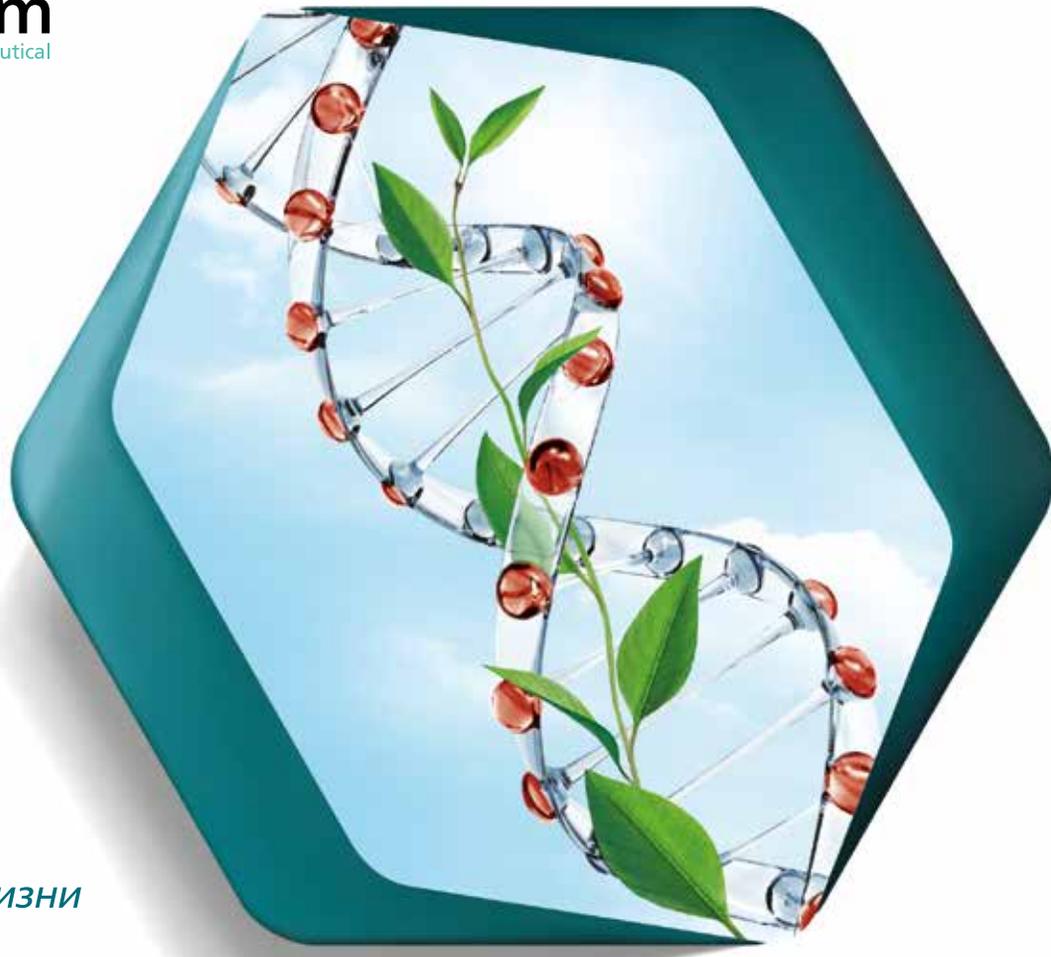
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: juko_71@mail.ru

Dmitry M. Shirokov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: shirokov1957@inbox.ru



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

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

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

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